Lane Medical Library

Beiträge

zur

Kenntniss des Chloralhydrats.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät zu Königsberg

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe,

vorgelegt und öffentlich vertheidigt

am 16. Juli 1879, 12 Uhr Mittags

vom Verfasser

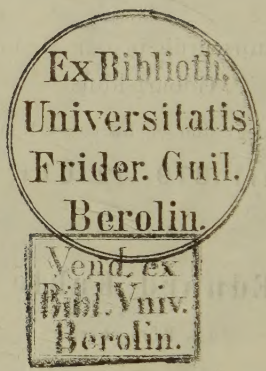
Eduard Kahle

aus **Königsberg.**

Opponenten:

Dr. G. Coranda, pract. Arzt.
F. Unruh, cand. med.

Königsberg in Pr.
Druck von Longrien & Leupold (R. Leupold.)
1879.


Ex Bibliotli.
Universitatis
Frider. Guil.
Berolin.
Vend. ex
Bibl. Vniv.
Berolin.

Seinem

geliebten Vater

in kindlicher Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Die erste Arbeit, welche in ausführlicher Weise über das Chloralhydrat Auskunft giebt, ist die im Jahre 1870 erschienene „Das Chloralhydrat ein Hypnoticum und Anaesteticum“ von Liebreich. Wir finden in dieser Arbeit eine Angabe über die Darstellung des Chloralhydrats, eine Reihe von Experimenten zur Feststellung der physiologischen Wirkungen desselben und eine Anzahl von therapeutischen Versuchen mit dem damals neu entdeckten Körper. Durch die Versuche zur Ermittelung der physiologischen Wirkungen des Chloralhydrats konstatirt Verfasser eine ausserordentliche Aehnlichkeit mit denen des Chloroform und kommt angesichts dieser Thatsache zu der Theorie, dass das Chloralhydrat durch den Alkaligehalt der im Organismus circulirenden Flüssigkeiten in Chloroform und Ameisensäure umgesetzt und erst auf diesem Wege wirksam werde. In der That lässt sich Chloral durch alkalische Flüssigkeit gewisser Concentration und bei gewissen Wärmegraden in Chloroform und Ameisensäure spalten und so müsste jene Theorie zum mindesten einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit für sich haben. Ueber die Art und Weise, in welcher die Spaltung vor sich gehen sollte (im Organismus) lässt sich Liebreich in folgendem Passus aus: „Nach Resorption des Chloralhydrates geht die Chloroformspaltung nicht in explosiver Weise vor sich; es wird jedes kleine Theilchen Chloral die umliegende Quantität Alkali verbrauchen, und erst, wenn vom Blut die Gesammt-Alkali-Quantität zur Umsetzung geliefert ist, wird die Umsetzung geschlossen sein. Daher wird der Weg ein langsamer sein, zu vergleichen mit der langsamsten Chloroformirung, die man sich denken kann.“ Trotzdem nun für diese Theorie verschiedene Umstände zu sprechen schienen,

so hielt es doch schwer, einen directen Beweis für dieselbe zu liefern. Für einen solchen konnte indess nur der direkte chemische Nachweis von Chloroform bei chloralvergifteten Thieren gelten, sei es im Harn, in der Expirationsluft, oder sonst in den einzelnen Organen des betreffenden Organismus. Ungemein erschwert wurde dieser Nachweis durch den Umstand, dass die sensiblen Reaktionen auf Chloroform auch für Chloralhydrat gelten, wie auch dadurch, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle um ungemein kleine Mengen von Chloroform gehandelt haben dürfte. Doch wollen Liebreich*) und Külz**) diesen Nachweis geführt haben. Bestritten wird die Anwesenheit von Chloroform im Organismus nach Chloraleinnahme von Hamarsten***) und Rojewsky***).

In Frage gestellt wurde die Liebreich'sche Theorie zum ersten Male durch die Versuche, die Lewisson†) an entbluteten Fröschen mit Chloralhydrat unternahm; derselbe fand, dass das Chloralhydrat bei entbluteten Thieren ebenso wirksam sei, wie bei intacten. Liebreich nahm jedoch nach Bekanntwerden dieser Thatsache an, dass auch nach Entfernung des gesammten Blutes aus dem Organismus doch noch genug Alkali in der Lymphflüssigkeit, wie überhaupt in den Geweben zurückbleibe, um die Ueberführung von Chloralhydrat in Chloroform und Ameisensäure zu bewirken. Gegen diese Erweiterung der Theorie dürfte vielleicht der ausserhalb des Organismus angestellte Versuch, Chloralhydrat in Chloroform und Ameisensäure überzuführen sprechen; denn es gehört (bei niedrigen Wärmegraden wenigstens und diese haben wir ja z. B. beim Frosch) ein recht bedeutender Gehalt von Alkali in einer Chlorallösung (beliebiger Concentration) dazu, um eine nachweisbare Chloroformentwickelung sofort beginnen zu lassen.

Wollte man indess auch die Erweiterung der Liebreichschen

---

*) Berliner Klin. Wochenschrift 1870 No. 31.

**) Sitzungsberichte der Gesellsch. zur Bef. d. Naturw. zu Marburg. 1872. No. 2.

***) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1870 pag. 211.

†) Archiv für Anatomie und Phys. 1870.

Theorie für diese letztgenannten Fälle gelten lassen, so sind doch andere gewichtige Einwendungen dagegen gemacht worden. Ich zähle dahin namentlich die Resultate der Tomascewizschen Arbeit*). Es wird in dieser Arbeit zunächst darauf Gewicht gelegt, dass der chemische Nachweis für Chloroform nach Chloralvergiftung nicht beigebracht werden konnte. Die drei diesbezüglichen Thesen, die sich auf sehr genaue Untersuchungen stützen, lauten:

a) Während der Chloralnarkose enthält der Organismus kein nachweisbares Chloroform.

b) Der mit Chloralhydrat vergiftete Organismus scheidet kein Chloroform in der Exspirationsluft aus.

c) Der mit Chloralhydrat vergiftete Organismus scheidet durch den Harn kein Chloroform, wohl aber Chloral aus.

Es stehen diesen Resultaten allerdings diejenigen Liebreichs, wie auch anderer Beobachter entgegen, doch scheint von Liebreich selbst dem chemischen Befunde keine allzugrosse Bedeutung beigemessen zu werden, da er seine Theorie auch auf diejenigen Fälle angewendet wissen will, in welchen der chemische Befund negative Resultate liefert, und annimmt, dass die gebildeten Chloroformmengen im Organismus zur Verwendung kommen und nichts von denselben ausgeschieden wird.

Ausser den drei oben erwähnten Sätzen finden sich in der Tomascewitzschen Arbeit jedoch noch zwei andere, welche zurückzuweisen ziemlich unmöglich sein dürfte, mit deren Annahme jedoch die Liebreichsche Theorie durchaus hinfällig wird. Es gehört hierhin einmal: „das trichloressigsaure Natron, welches nach Liebreichs Theorie wie Chloral wirken müsste, ist vollständig unwirksam“ und zweitens „das Fehlen des Aufregungsstadiums bei Chloral wird durch die Liebreichsche Theorie nicht erklärt, spricht vielmehr gegen dieselbe“. Ein Aufregungsstadium in dem Sinne, wie bei Chloroform, findet sich nach Chloraleinnahme allerdings nicht. Denn während nach Chloroform ein Aufregungsstadium im Gebiete der Herzaktion, der

*) Pflügers Archiv für Physiologie. 1874 pag. 35.

Athmung und der Reflexerregbarkeit auftritt, welches man je nach der Art der Einführung des Chloroforms sehr bedeutend verlängern kann, tritt bei Chloral, worauf ich später bei den Versuchen am Kaninchen ausführlicher zurückkomme, eine sehr schnell vorübergehende Beschleunigung der Herzaktion gleich nach der Einführung ein, und ausserdem erhält sich die Reflexerregbarkeit für taktile Reize, aber auch nur für solche auffallend lange. Also ein wesentlich anderes Bild als beim Chloroform.

Zu den Gegnern der Liebreichschen Theorie zählt weiter namentlich Claude Bernard. Dieser fand bei Beobachtung der physiologischen Wirkungen des Chlorals auf den Organismus einen bedeutenden Unterschied zwischen denen des Chloral und des Chloroform. So bestreitet er zunächst die anaesthesirende Wirkung des Chloralhydrats. Ich will den betreffenden Passus seine Vorlesung*), da er nur in dieser Fassung Gelegenheit zur Entgegnung bietet hier anführen. Es heisst an betreffender Stelle: „On soit bien, que l'état, dans lequel le chloralplonge les animaux, n'est qu'un sommeil plus ou moins profond; puis avec des doses considérables nous avons un sommeil si profond, qu'il ressemble à une véritable anesthésie. — Alors, quand on pince l'animal, il ne repond parfois que très — tardivement à cette excitation par une faible gemissement; mais un instant après, la même excitation produit une réaction immédiate, comme s'il avait été réveillé par le première. Le chloroforme est un anesthésique, le chloral n'est qu'un hypnotique. Nous sommes donc porté à penser que le chloral agit par lui même et non en se dedonblant et en donnant naissance à du chloroforme.“ Ob sich durch das Chloralhydrat, und sei es auch durch letale Dosen, nicht ein Zustand vollkommener Anaesthesie herstellen lässt (natürlich, so lange Athmung und Herzaktion noch vorhanden sind) und ob es sich somit nicht um einen graduellen Unterschied in der Wirkung beider Substanzen handelt, darauf komme ich später zurück; ebenso will ich einige andere für diese Arbeit wichtigen Resultate der Claude Bernard'schen

*) Leçons sur les anestésiques et sur l'asphysie. Paris 1875.

Abhandlung weiter unten an zugehöriger Stelle besprechen. Von den sonstigen Aufzeichnungen über Chloralhydrat will ich mit Uebergehung der dem Zweck dieser Arbeit fernerliegenden therapeutischen Versuche ein Referat von Radziejewsky*) über die Arbeiten von Liebreich, Richardson und Demarquay erwähnen und aus diesem Referat folgende mir wichtig erscheinende Behauptungen herausnehmen, deren Inhalt ich zufolge meinen Versuchen nur theilweise gelten lassen kann. Nach Liebreich „erfolgt der Tod nach Chloralvergiftung durch lähmende Einwirkung des Chloroforms auf die motorischen Herzganglien; das Herz eben gestorbener Thiere findet sich immer diastolisch ausgedehnt." Nach Richardson werden die dem Chloral nachgerühmten Eigenschaften durch subcutane Injection von Chloroform mit grösserer Sicherheit erzielt. Nach Demarquay „besteht, solange das Chloral wirkt, eine bedeutende Hyperästhesie gegen taktile Reize." Bei der Zusammenstellung der Resultate meiner Versuche komme ich auf oben erwähnten drei Punkte noch zurück. Die Liebreich'sche Ansicht über die causa exitus nach Chloralvergiftung wird durch Hasemann**) bekämpft, der sich in einer Notiz über den betreffenden Punkt folgendermassen auslässt: „der Erstickungstod nach Chloralvergiftung kommt zu Stande theils durch ödematöse Infiltration des Lungenparenchyms, welche in höherem oder geringerem Grade einen konstanten Befund bei chloralvergifteten Kaninchen bildet und auch beim Menschen vorkommt, theils durch stets zunehmende Herabsetzung des respiratorischen Centrums." Was die ödematöse Lungeninfiltration betrifft, so kann ich anführen, dass ich es bei meinen Versuchen zu einer eigentlichen ödematösen Infiltration nie kommen sah. Hyperämie des Lungenparenchyms war in einigen Fällen zu konstatiren. Um die Hauptdata der Chloralliteratur kurz zu umfassen, will ich noch die Resultate der Rajewsky'schen***) Untersuchungen anführen, soweit dieselben damals neu entdecktes

*) Centralblatt für die mediz. Wissenschaften 1869 pag. 707.

**) Antagonistische und antidotarische Studien. Archiv f. exper. Pathol. und Pharmac. Bd. VI. p. 428.

***) Centralblatt für die mediz. Wissensch. 1870 pag. 225 u. 226.

oder von früheren Resultaten Abweichendes enthalten. Ich zähle hiezu:

a) Nach vorheriger Durchschneidung der vagi bei Fröschen und nachfolgender Injektion von Chloralhydrat tritt doch die Verlangsamung des Herzschlages ein. Dasselbe ist auch bei Kaninchen der Fall.

b) Nach Durchschneidung der vagi bei Kaninchen tritt auch Verlangsamung der Respiration ein. Das Mittel wirkt also, wenn auch nicht ausschliesslich, so doch jedenfalls auf das respiratorische Centrum.

c) Kleine Dosen setzen den Blutdruck vorübergehend herab durch Lähmung des vasomotorischen Centrums; gleichzeitig steigt die Pulsfrequenz vielleicht in Folge des gesunkenen Blutdruckes; bei grösseren Dosen folgt einer anfänglichen Beschleunigung eine dauernde Abnahme der Pulsfrequenz und der Druck bleibt dauernd vermindert in Folge einer Schwächung der Herzthätigkeit.

Der letzterwähnte Punkt wird mir weiter unten bei Besprechung meiner Versuche Gelegenheit zur Entgegnung bieten, zu welchen ich jetzt, nachdem ich durch Beläge aus der Literatur kurz den Stand der Chloralfrage der Hauptsache nach angedeutet zu haben glaube, übergehen will.

Da mir nach Zusammenfassen der in der Literatur über Chloral gegebenen Data die Liebreichsche Theorie in ihrer anfänglichen Fassung unhaltbar erschien, so war meine Intention bei dieser Arbeit, durch Versuche am Thier, theils mit Chloral, theils mit Chloroform, theils mit Chloral und Atropin einen Beitrag zur Feststellung der Thatsache zu liefern, dass das Chloral als solches, und nicht durch Zersetzung in Chloroform und Ameisensäure wirke.*)

*) Betreffend die Form der Applikation des Mittels, so muss ich gegen die von Claude Bernard ausgesprochene Behauptung (Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie) streiten, dass das Chloral sich nur per venam dem Versuchsthier beibringen lasse, wolle man eine exacte Wirkung haben.

Ich beginne mit Versuchen an Fröschen und zwar zunächst mit kleinen Quantitäten Chloral. Ich will über diese ersten Versuche schnell hinweggehen, da die Resultate derselben Nichts von dem bereits Bekannten Abweichendes enthalten. Die hervorstechendsten Wirkungen des Chlorals, wie jedes Narkotikums erstrecken sich auf die Circulation, die Respiration und die Reflexerregbarkeit; und doch finden sich gerade bei dieser Wirksamkeit, wie aus den späteren Versuchen am Kaninchen hervorgehen wird, die auffälligsten Unterschiede zwischen Chloral und Chloroform. Die ersten Versuche unternahm ich mit Quantitäten von Chloral, wie sie gerade hinreichten, um Narkose herbeizuführen.

Versuch I.

Ein grosser Frosch erhält subkutan 0,025 Chloral. Die Respirationsfrequenz beträgt

unmittelbar	nach	d. Injection	83	Resp.-pr. Min.
2	Minuten	do.	79	do.
8	do.	do.	67	do.
14	do.	do.	41	do.
18	do.	do.	28	do.

Die Reflexerregbarkeit ist sehr bedeutend herabgesetzt; indess ist sie für taktile Reize noch erhalten

22 Minuten nach d. Inj. 16 Resp. pr. Min.

Auf dieser Höhe erhält sich die Respirationsfrequenz noch etwa 20 Minuten, um dann zur Norm zurückzukehren. Die Reflexerregbarkeit bleibt noch mehrere Stunden, während welcher das Thier in einem schlafähnlichen Zustande verweilt, herabgesetzt. Doch gelingt es etwa schon eine Stunde nach der Injection durch kräftige Reize den Frosch zu lebhaftem Reagiren

---

Für den Frosch ist in jedem Falle die subkutane Injection die verwendbarste, da hier die Solutionen nicht so stark sein dürfen, um erheblich ätzend auf die Gewebe einwirken zu können. Für das Kaninchen empfiehlt sich jedenfalls am meisten die Injection in abdomen. Die Resorption erfolgt von dort aus ausserordentlich schnell und ist die Wirkung hier eine durchaus exakte und leichter zu kontrollirende als bei der Injektion ins Gefässsystem.

(Forthüpfen) zu bringen. Bis das Thier in seinem äussern Verhalten völlig zur Norm zurückgekehrt war, vergingen fast 24 Stunden.

Versuch II

wird unter denselben Verhältnissen unternommen wie der erste. Die Zahl der Resp. ist:

unmittelbar	nach	d. Inj.	80	pr. Min.
6	Minuten	do.	66	do.
12	do.	do.	48	do.
18	do.	do.	34	do.
30	do.	do.	13	do.

Auf dieser Höhe hält sich die Zahl der Respirationen mit ganz geringen Schwankungen noch fast eine halbe Stunde und kehrt dann allmählich bis zur anfänglichen Frequenz zurück. Die Reflexerregbarkeit war bereits 15 Minuten nach der Injection erheblich herabgesetzt, doch genau wie vorher, mit Erhaltung derselben für stärkere taktile Reize. Auch hier war eine lang andauernde hypnotische Nachwirkung zu constatiren.

Versuch III.

Ein grosser Frosch erhält 0,025 Chloral durch subkutane Injection. Die Respirationsfrequenz betrug:

unmittelbar	nach	d. Inj.	74	pr. Min.
6	Minuten	do.	62	do.
12	do.	do.	46	do.
20	do.	do.	28	do.
30	do.	do.	9	do.

Die weiteren Erscheinungen sind genau so, wie bei den früheren Versuchen.

Eine kleine Dosis Chloralhydrat wirkt also bei Fröschen sowohl auf Reflexerregbarkeit, wie auf Respirationsfrequenz herabsetzend. Auf den letzteren Umstand möchte ich, wenn sich gleich die Herabsetzung der Respirationsfrequenz regelmässig beobachten lässt, in diesen Fällen kein allzugrosses Gewicht legen, da es bekannt ist, dass Frösche ad libitum, um mich dieses Ausdrucks zu bedienen, ihrem Athembedürfnisse genügen können, und ganz geringe Eingriffe hinreichen, um ganz erheb-

liche Schwankungen in dieser Hinsicht auftreten zu lassen. Die Reflexerregbarkeit erleidet bei kleinen Dosen eine entschiedene Herabsetzung, ohne völlig zu erlöschen. Bei den nächsten Versuchen habe ich den Einfluss einer gleich grossen Chlorallösung auf die Herzaction beobachtet und bin zu folgenden Resultaten gekommen.

Versuch IV.

Ein grosser Frosch erhält 0,025 Chloral subkutan. Die Frequenz der Herzaction ist:

unmittelbar	nach	d	Inj.	62	pr. Min.
5	Minuten		do.	58	pr. Min.
10	do.		do.	50	do.
15	do.		do.	44	do.
20	do.		do.	40	do.
25	do.		do.	34	do.
30	do.		do.	34	do.

Auf dieser Frequenz bleibt die Herzaktion noch fast eine Stunde mit ganz minimalen Schwankungen stehen und geht dann sehr allmählich zur Norm zurück.

Versuch V.

Dieselbe Quantität wird injizirt wie bei dem früheren Versuch. Die Frequenz der Herzaktion ist:

unmittelbar	nach	d.	Inj.	60	pr. Min.
5	Minuten		do.	60	do.
10	do.		do.	50	do.
15	do.		do.	48	do.
20	do.		do.	44	do.
25	do.		do.	38	do.
30	do.		do.	36	do.

Ein und eine halbe Stunde nach der Injection ist die Frequenz 40 Schläge in der Minute und beginnt von da allmähliches Aufsteigen zur Norm.

Versuch VI.

Ein grosser Frosch erhält subkutan 0,025 Chloral. Die Pulsfrequenz ist:

unmittelbar	nach	d. Inj.	66	pr. Min.
5	Minuten	do.	62	do.
10	do.	do.	58	do.
15	do.	do.	50	do.
20	do.	do.	44	do.
25	do.	do.	42	do.
30	do.	do	36	do.

Auf dieser Höhe bleibt mit geringen Schwankungen die Pulsfrequenz noch beinahe eine Stunde. Bis die Norm erreicht ist, sind zwei Stunden nach der Injektion vergangen. Eine Dosis von 0,025 Chloral wirkt also beim Frosch auch auf die Herzaktion herabsetzend, wenngleich die Wirkung hier keine so intensive ist, wie auf die Athmung. Dafür ist die Einwirkung hier eine nachhaltigere. Eine anfängliche Beschleunigung der Pulsfrequenz habe ich nicht konstatiren können, wie ich im Gegensatz zu den Rajewski'schen Beobachtungen anführen will.

Eine zweite Reihe von Versuchen, die ich anstellte, war darauf gerichtet, zu eruiren, ob eine angesäuerte Chloralhydratlösung ebenso prompt wirkt, wie eine neutrale. Nach der Liebreich'schen Theorie konnte dies in Frage gestellt werden, da der Alkaligehalt der im Organismus circulirenden Flüssigkeiten, welcher das eigentliche movens für die Wirksamkeit des Chlorals im Organismus sein sollte, in diesem Falle zunächst zum grössten Theile zur Neutralisirung der Säure verwendet werden müsste. Die Chloralhydratlösung, die für diesen Zweck angewandt würde, musste einerseits so gewählt sein, dass sie die Wirkungen des Mittels vollständig zur Anschauung brachte, andererseits durfte sie nicht zu stark sein, um nicht durch zu schnelle Wirksamkeit entscheidende Unterschiede zwischen saurer und neutraler Lösung zu verwischen. Ich fand für den vorliegenden Zweck am besten eine Lösung von 0,02—0,025 Chloralhydrat für mittelgrosse Frösche. Nach der Liebreich'schen Theorie durfte man erwarten, dass nach Abschwächung der Alkalescenz der animalischen Flüssigkeiten durch die Säure der Lösung eine Wirkung entweder

erst sehr spät, oder garnicht eintreten würde; indessen war dies durchaus nicht der Fall. Zwar fand bei den Vergleichsversuchen mit neutraler und saurer Lösung ein geringer Zeitunterschied in der Wirkung statt, indessen war dieser Unterschied erstens durchaus kein konstanter und zweitens fiel derselbe bei geringer Steigerung der Dosis oder gar bei letaler Dosis vollständig fort.

Dass es bei kleinen, langsam wirkenden Quantitäten von Chloral zu einem Zeitunterschiede in der Wirkung kommt, möchte ich damit erklären, dass hier in der That eine geringe Chloroformwirkung sich derjenigen des Chlorals hinzuaddirt, was also bei der sauren Lösung erst dann geschehen kann, wenn die Säure neutralisirt ist, also später, wie bei der neutralen Lösung. Ueberhaupt dürfte darüber vielleicht gar kein Zweifel sein, dass gewisse Mengen des dem Organismus zugeführten Chlorals in Chloroform und Ameisensäure gespalten werden, da ja die Bedingungen unter denen dies überhaupt geschieht, im Organismus gegeben sind; nur dürfte es höchst fraglich sein, ob das Chloral wirklich nur auf jenem Wege, und nicht vielmehr, worauf ich später bei den Versuchen mit letalen Dosen zurückkomme, auch für sich und als solches wirkt. Die Parallelversuche mit saurer und neutraler Chloralhydratlösung, von denen ich, wie ich ausdrücklich hervorhebe, nur diejenigen anführe, bei welchen nennenswerthe Zeitunterschiede sich konstatiren liessen, gaben folgende Resultate:

Versuch I.

Von zwei möglichst gleich grossen Fröschen erhält der eine neutrale Chloralhydratlösung von 0,02 subkutan injizirt, der andere die gleiche Lösung, welche vorher mit einem Tropfen Essigsäure angesäuert ist.

Frosch A. (Neutrale Lösung.)

Unmittelbar	nach d. Inj	Resp.	76	Pulse	82	pr. Min.
5 Minuten	do.	do.	66	do.	74	do.
10 do.	do.	do.	58	do.	70	do.
15 do.	do.	do.	40	do.	68	do.

Reflexerregbarkeit bereits bedeutend herabgesetzt.

20	Minuten	nach d. Inj.	Resp.	23	Pulse	60	pr. Min.
25	do.	do.	do.	20	do.	54	do.
30	do.	do.	do.	18	do.	46	do.
35	do.	do.	do.	20	do.	45	do.
40	do.	do.	do.	20	do.	44	do.

Frosch B. (Angesäuerte Lösung.)

Unmittelbar		nach d. Inj.	Resp.	70	Pulse	76	pr. Min.
5	Minuten	do.	do.	70	do.	72	do.
10	do.	do.	do.	68	do.	70	do.
15	do.	do.	do.	62	do.	68	do.

Die Reflexerregbarkeit ist bei weitem noch nicht so herabgesetzt, als bei Frosch A. nach 15 Minuten.

20	Minuten	nach d. Inj	Resp.	50	Pulse	60	pr. Min.
25	do.	do.	do.	40	do.	56	do.
30	do.	do.	do.	32	do.	50	do.
35	do.	do.	do.	26	do.	44	do.
40	do.	do.	do.	20	do.	40	do.

Bei dem Thier, welches die saure Lösung erhalten hatte, traten also die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, sowie die Verlangsamung der Respiration und Herzaktion um etwas später auf als bei dem andern Thier.

Versuch II

wird unter ganz denselben Bedingungen gemacht und giebt auch ähnliche Resultate.

Frosch A. (Neutrale Lösung.)

Unmittelbar		nach d. Inj.	Resp.	70	Pulse	74	pr. Min.
5	Minuten	do.	do.	62	do.	70	do.
10	do.	do.	do.	54	do.	66	do.
15	do.	do.	do.	40	do.	62	do.
20	do.	do.	do.	26	do.	56	do.

Reflexerregbarkeit entschieden herabgesetzt.

25	Minuten	nach d. Inj.	Resp.	20	Pulse	50	pr. Min.
30	do.	do.	do.	16	do.	48	do.
40	do.	do.	do.	16	do.	46	do.

Frosch B. (Angesäuerte Lösung.)

Unmittelbar	nach	d. Inj.	Resp.	68	Pulse	76	pr. Min.
5	Minuten	do.	do.	70	do.	74	do.
10	do.	do.	do.	68	do.	70	do.
15	do.	do.	do.	60	do.	66	do.
20	do.	do.	do.	52	do.	60	do.

Reflexerregbarkeit noch vollkommen erhalten.

25	Minuten	nach	d. Inj.	Resp.	40	Pulse	54 pr. Min.
30	do.		do.	do.	28	do.	50 do.

Jetzt ist auch hier die Reflexerregbarkeit entschieden herabgesetzt.

40 Minuten nach d. Inj. Resp. 17 Pulse 46 pr. Min.

Ganz ähnliche Resultate gab auch ein dritter Versuch; indess waren, wie ich oben schon erwähnte, diese Resultate durchaus nicht constant. Eine grosse Zahl von Versuchen, die ich in dieser Hinsicht unternahm, hatte kein positives Ergebniss. Die Unsicherheit dieser Resultate hat zum Theil seinen Grund gewiss schon darin, dass die verschiedenen Thiere eine verschiedene Widerstandsfähigkeit gegen Chloral besitzen, was sich bei kleinen Quantitäten natürlich auch mit dadurch zu erkennen geben wird, dass bis zum Eintreten der vollen Wirkung eine verschieden lange Zeit vergehen wird.

Wenn ich nun also wegen der geringen und nicht constant auftretenden Unterschiede diesen Versuchen keinerlei Beweiskraft für die Liebreichsche Theorie (soweit dieselbe eine Chloroformentwicklung überhaupt annimmt) vindiziren will, so kann ich doch das Factum konstatiren, dass ich nach Auswahl zweier möglichst gleich grosser Thiere die Erscheinungen der Narkose niemals bei dem Thiere früher auftreten sah, dem ich die saure Lösung injizirt hatte, als bei dem andern.

Den Einwand, dass die saure Lösung, durch Veränderung der Gewebe an der Injectionsstelle, die Resorption verzögere und dadurch eine spätere Wirksamkeit bedinge, kann ich aus dem Grunde zurückweisen, weil bei stärkeren Chlorallösungen die Resorption der sauren Lösung ebenso schnell von Statten geht, als die der neutralen, wie dies die nächsten Versuche zeigen werden.

Versuch I.

Zwei gleich grosse Frösche erhalten eine Lösung von 0,1 Chloralhydrat durch subkutane Injection, der eine die neutrale, der andere die angesäuerte Lösung.

Frosch A. (Neutrale Lösung.)

Unmittelbar	nach	d. Inj.	Resp.	66	Pulse	72	pr. Min.
4	Minuten	do.	do.	48	do.	60	do.
10	do.	do.	do.	38	do.	52	do.
13	do.	do.	do.	32	do.	42	do.
15	do.	do.	do.	22	do.	30	do.
20	do.	do.	do.	6	do.	11	do.

Nach 22 Minuten (v. d. Inj. ab) erfolgt bei Frosch A. Herzstillstand in diastole.

Frosch B. (Angesäuerte Lösung.)

Unmittelbar	nach	d. Inj.	Resp.	70	Pulse	76	pr. Min.
4	Minuten	do.	do.	50	do.	63	do.
10	do.	do.	do.	40	do.	52	do.
13	do.	do.	do.	30	do.	40	do.
15	do.	do.	do.	23	do.	32	do.
20	do.	do.	do.	8	do.	10	do.

Eine halbe Minute später als bei Frosch A. erfolgt auch hier Herzstillstand in diastole.

Versuch II.

Zwei gleich grosse Frösche erhalten wiederum 0,1 Chloral in saurer und neutraler Lösung.

Frosch A. (Neutrale Lösung.)

Unmittelbar	nach	d. Inj.	Resp.	68	Pulse	76	pr. Min.
5	Minuten	do.	do.	46	do.	54	do.
10	do.	do.	do.	28	do.	36	do.
15	do.	do.	do.	7	do.	15	do.

18 Minuten nach der Injection erfolgt Herzstillstand in diastole.

Frosch B. (Angesäuerte Lösung.)

Unmittelbar	nach	d. Inj.	Resp.	72	Pulse	78	pr. Min.
5	Minuten	do.	do.	50	do.	58	do.
10	do.	do.	do.	26	do.	36	do.
15	do.	do.	do.	6	do.	11	do.

17 Minuten nach der Injection erfolgt auch hier Herzstillstand in diastole. Die gleichen Resultate giebt auch

Versuch III,

der in derselben Weise ausgeführt wird.

Frosch A. (Neutrale Lösung.)

Unmittelbar	nach	d. Inj.	Resp.	68	Pulse	74	pr. Min.
5	Minuten	do.	do.	40	do.	60	do.
10	do.	do.	do.	28	do.	40	do.
15	do.	do.	do.	6	do.	15	do.

18 Minuten nach der Injection folgt Herzstillstand in diastole.

Frosch B. (Angesäuerte Lösung.)

Unmittelbar	nach	d. Inj.	Resp.	62	Pulse	70	pr. Min.
5	Minuten	do.	do.	44	do.	58	do.
10	do.	do.	do.	30	do.	40	do.
15	do.	do.	do.	8	do.	17	do.

18 Minuten nach der Injection erfolgt auch hier der Herzstillstand.

Was die Reflexerregbarkeit betrifft, so sank dieselbe in diesen Fällen schnell und gleichmässig und es liess sich, worauf ich später noch zurückkomme, ein Stadium völliger Anaesthesie konstatiren. Zu dem Herzstillstande in der diastole sei noch erwähnt, dass noch längere Zeit nach eingetretenem Stillstande das Herz auf mechanischen Reiz mit einer einmaligen Contraction antwortete.

Letale Dosen von Chloral wirken also in saurer, wie in neutraler Lösung vollkommen gleich; die etwaige Chloroformabspaltung ist bei der sauren Lösung inhibirt, oder wenigstens verzögert und doch wirkt sie völlig gleich der neutralen Lösung,

bei welcher die Chloroformentwicklung sofort beginnen und sich der Chloralwirkung hinzuaddiren würde. Man darf also wohl annehmen, dass sich von der dem Organismus zugeführten Chloralmenge immer nur ein ganz geringer Theil Chloroform abspaltet (entsprechend dem immerhin doch nur geringen Alkaligehalt des Blutes und der Lymphflüssigkeit), welcher allerdings bei sehr kleinen Dosen von Chloral als mitwirkender Faktor in Betracht gezogen werden könnte, welcher aber bei grösseren, oder gar bei letalen Dosen (schnellwirkenden) völlig ausser Acht gelassen werden kann.

Gerade die sehr schnelle Wirksamkeit relativ recht grosser Dosen möchte ich als ein Hauptargument gegen die Liebreichsche Theorie anführen. Denn ich halte es für unmöglich, dass selbst von einer grossen in den Organismus eingeführten Chloralmenge in 5—6 Minuten eine solche Quantität Chloroform abgespalten werden kann, welche hinreichend ist, das betreffende Thier auf dem Wege der vorherigen völligen Narkose zum exitus zu bringen, abgesehen davon, dass der exitus in diesen Fällen ganz andere Erscheinungen mit sich führt, als der nach Applikation von tödtlichen Quantitäten von Chloroform eintretende. (Ich abstrahire hier vorläufig von den Fällen, in denen Chloral in letaler Quantität direkt ins Blut injizirt wird.)

Die Versuche mit relativ recht grossen Dosen von Chloral (subkutan injizirt) ergaben folgende Resultate:

Versuch I.

Ein recht grosser Frosch erhält 0,2 gr. Chloralhydrat.

Vor	der Injection	Resp.	68	Pulse	74	pr. Min.
2 Min.	nach d. Inj.	do.	40	do.	52	do.
4	do.	do.	18	do.	20	do.
6	do.	do.	8	do.	12	do.

8 Minuten nach der Injection erfolgt der exitus; Herzstillstand in diastole. Die Reflexerregbarkeit war bereits 5 Minuten nach der Injektion völlig erloschen.

Versuch II

wird mit derselben Quantität von 0,2 gr. Chloralhydrat unternommen.

Vor	der Injection	Resp. 64	Pulse 70	pr. Min.	
4 Min.	nach d. Inj.	do. 38	do. 46	do.	
8	do.	do. 15	do. 20	do.	
12	do.	do. 12	do. 6	do.	

13 Minuten nach der Injection erfolgt der Herzstillstand in diastole, während die Athmung noch etwa zwei Minuten weiter fortgeht. Die Reflexerregbarkeit war hier etwa 7 Minuten nach der Injection vollständig erloschen.

Versuch III

wird bei gleichen Verhältnissen angenommen, wie die beiden ersten, und giebt dieselben Resultate.

Vor	der Injection	Resp. 68	Pulse 76	pr. Min.	
4 Min.	nach d. Inj.	do. 40	do. 52	do.	
8	do.	do. 20	do. 38	do.	
10	do.	do. 12	do. 8	do.	

11 Minuten nach der Injection erfolgt Herzstillstand in diastole. Auch hier, wie bei Versuch II, ging die Athmung noch kurze Zeit nach erfolgtem Herzstillstande vorwärts.

Auffallend war bei allen drei Versuchen eine schon vor dem exitus eintretende Muskelstarre, (die Solution war 30 bis 40prozentig), die sich im Wesentlichen auf das Gebiet der Injektionsstelle beschränkte.

Ich stellte nun weitere Versuche mit Quantitäten von 0,2—0,5 gr. aufwärts an, und fand bei Dosen über 0,2 stets ein Erloschensein der Reflexerregbarkeit und Aufhören der Herzaktion, während die Athmung, wenn auch nur noch kurze Zeit fortbestand. Diese Erscheinungen fehlten bei Parallelversuchen, die ich mit letalen Dosen von Chloroform unternahm, stets; hier konnte niemals ein Aufhören der Herzaktion bei noch fortbestehender Athmung konstatirt werden, sondern es hielt im Gegentheil die Pulsation des Herzens noch an, während die Athmung längst stand.

Durch Herrn Professor v. Wittich wurde ich darauf aufmerksam gemacht, dass durch die äussere Haut des Frosches hindurch die verschiedensten Substanzen leicht und schnell resorbirt würden und angeregt, auch nach dieser Richtung hin mit Chloralhydrat Versuche zu machen. Dieselben bestätigten in exakter Weise das durch die früheren Versuche Gefundene; die Resorption erfolgte bei diesen Bepinselungsversuchen ausserordentlich schnell.

Es konnte deshalb um so eher erwartet werden, dass bei diesen Versuchen sich Positives für oder gegen die Liebreich'sche Theorie ergeben würde, weil bei denselben den Liebreich'schen Postulaten (möglichst ausgebreitete Berührung einzelner Theilchen Lymphflüssigkeit mit einzelnen Theilchen des zu resorbirenden Stoffes) in ausgedehnter Weise Rechnung getragen war. Hier konnte man erwarten, dass, falls überhaupt von einer wirksamen Chloroformabspaltung die Rede sein kann, dieselbe hier in besonders umfänglicher Weise eintreten würde, wo eine verhältnissmässig geringe Chloralmenge mit einer bedeutenden Menge Lymphflüssigkeit auf einmal in Contact gebracht wurde.

Ich stellte nun Parallelversuche mit Chloroform und einer 25prozentigen Chloralhydratlösung in folgender Weise an. Es wurde von beiden Flüssigkeiten je ein Cubiccentimeter abgemessen und in bestimmten Zeitintervallen annähernd gleiche Flüssigkeitsmengen auf die äussere Haut zweier Frösche aufgepinselt.*) Noch vor völligem Verbrauch der Flüssigkeiten war bei beiden Thieren vollständige Narkose eingetreten (etwa in 10—12 Minuten); nur zeigte sich das Herz des mit Chloralhydrat behandelten Frosches bereits bedeutend träger, als bei dem andern Thiere. Bei weiterer Fortsetzung der Aufpinselung entstand bei dem Chloralfrosch Herzstillstand, während die

*) Die Befürchtung, dass die Aufpinselungsversuche mit Chloroform wegen der schnellen Verdunstung misslich sein würden, erwies sich als ungegründet; vermuthlich wurde durch die mechanische Vermengung des Chloroforms mit dem zähen klebrigen Schleim der Hautoberfläche des Frosches der Verdunstung ein wirksames Hinderniss entgegengesetzt; wenigstens wurde zur Herbeiführung der vollständigen Narkose nur $^1/_2$— 1 Kubikcentimeter Chloroform verbraucht

Athmung, wenn auch verlangsamt, noch vorwärts ging, bei dem Chloroformfrosch dagegen stand die Athmung, während das Herz noch längere Zeit fortpulsirte. Die Resultate dieser Versuche, deren eine grosse Zahl stets dasselbe Ergebniss hatte, dürften zu dem Schlusse berechtigen, dass das Chloral als solches wirksam ist; würde es erst durch den Uebergang in Chloroform wirksam, so könnte von einer Separateinwirkung auf das Herz (ob auf die motorischen Herzganglien oder Hemmungscentren des Herzens, darauf komme ich später zurück) hier so wenig die Rede sein, wie es beim Chloroform thatsächlich ist.

Ich möchte hier gleich noch etwas anführen, was mir bei den Versuchen mit letalen Quantitäten von Chloral auch als unterscheidend zwischen Chloroformwirkung und Chloralwirkung aufgefallen ist. Nach letaler Dosis Chloroform finden sich stets langandauernde postmortale Zuckungen des Herzmuskels; nach letaler Chloraldosis findet sich dies nie.

Was das Erlöschen der Reflexerregbarkeit betrifft, so macht bereits Claude Bernard, wie ich in der Einleitung schon andeutete, auf erhebliche Unterschiede zwischen Chloroform und Chloralhydrat aufmerksam. Seine Anschauung über diesen Punkt gipfelt in dem Satze: „le chloroforme est un anesthésique, le chloral n'est qu' un hypnotique.“ Es ist dies vom Standpunkte der therapeutischen Verwendung beider Mittel gewiss richtig. Im Uebrigen möchte ich glauben, dass es sich hier mehr um einen graduellen Unterschied handelt; allerdings ist das Chloral in Quantitäten, wie sie dem Organismus noch nicht letal sind, kein Anaesthetikum im Sinne des Chloroforms; bei letalen Dosen von Chloralhydrat jedoch ist ein Stadium völliger Anaesthesie bei erhaltener Athmung und Herzkontraktion zu beobachten.

Ich gehe nun zu einer zweiten Reihe von Versuchen über, bei welchen ich Chloral direkt in's Blut einführte. Es tritt hiebei die Wirkung bedeutend schneller ein, als bei Injektion der gleichen Quantität in den Lymphsack; während nun aber bei sehr kleinen Quantitäten kein besonderer Einfluss auf die Herzaktion (abgesehen von der mit der Narkose auftretenden

Verlangsamung der Herzthätigkeit) zu konstatiren ist, tritt bei mittelgrossen und grossen Dosen der Einfluss auf die Herzaktion entschieden in den Vordergrund, und zwar unmittelbar nach der Injektion in's Blut. Man konnte indess die Quantität des einzuführenden Chlorals um ein erhebliches steigern, ohne eine vorwiegende Wirkung auf die Herzthätigkeit zu beobachten, wenn man die betreffende Lösung stark verdünnte, und sehr allmählich injizirte. Die Versuche, die ich in dieser Hinsicht bei Fröschen unternahm, lasse ich unerwähnt, da ich dieselben auch bei Kaninchen vorgenommen habe, und sie später an zugehöriger Stelle erwähnen will.

Verstärkt man die Chloralhydratlösung auf 20 oder gar 30% und injizirt eine grössere Quantität auf einmal, so erhält man augenblicklichen Herzstillstand und zwar in starrer Systole, und es ergab sich bei weiteren Versuchen, dass letale Quantitäten von Chloral diesen Zustand stets herbeiführten, sobald die Concentration der Lösung eine gewisse Stärke überschritt. Trotz des Herzstillstandes geht in diesen Fällen die Athmung weiter; auch die Reflexerregbarkeit ist erhalten bis zum allmählichen Eintreten der Narkose.

Wie man sich nun durch Betrachtung der Schwimmhaut eines solchen Frosches mit systolischem Herzstillstande unter dem Mikroskope überzeugen kann, besteht die Strömung des Blutes, wenn auch entschieden verlangsamt, während der ersten Minuten nach der Injektion fort (also nach erfolgtem Herzstillstande) und es stimmt mit der verlangsamten Strömung die in diesen Fällen zu konstatirende Thatsache überein, dass die Narkose bedeutend langsamer eintritt, als es sonst bei intakter Herzthätigkeit bei derartig grosser Chloraldosis zu geschehen pflegt.

Es handelt sich in diesen eben beschriebenen Fällen von systolischem Herzstillstande wohl entschieden um eine Aetzwirkung des Chlorals, wie ja schon daraus hervorgeht dass man Chlorallösungen starker Concentration nöthig hat, um denselben herbeizuführen. Diese Aetzwirkung äussert sich als chemischer Reiz auf den Herzmuskel und bringt diesen zu energischer, krampfhafter Contraction; man kann sich diese Einwirkung auf

folgende Weise veranschaulichen. Ich injizirte in die Bauchhöhle eines Frosches in einer etwa 30prozentigen Lösung eine Quantität Chloralhydrat, welche subkutan injizirt, hingereicht hatte, einem grossen Frosch exitus mit diastolischem Herzstillstande zu bringen. Nachdem exitus eingetreten war, überzeugte ich mich, dass in diesem Falle ein systolischer Herzstillstand vorlag. Die injizirte Flüssigkeit hatte, da beim Frosch zwischen Bauchhöhle und Brusthöhle freie Communication stattfindet, das Herz von aussen her umspült, und so durch direkte Einwirkung von aussen her den systolischen Herzstillstand herbeigeführt.

Ich legte nun bei einem Frosche das Herz völlig frei (Oeffnen des Herzbeutels) und setzte das Herz dem Einflusse einer 40prozentigen Chloralhydratlösung aus (durch Aufpinseln); es folgten sehr energische Contractionen; die systolische Phase verlängerte sich immer mehr und mehr auf Kosten der diastolischen Phase. Die diastolische Bewegung des Herzens wurde kleiner und kleiner und nachdem von einer wirklichen Diastole garnicht mehr die Rede war, pulsirte das Herz in winzig kleinen, natürlich nicht mehr wirksamen Zuckungen noch einige Zeit fort, bis es zum endlichen Stillstande in der Systole kam.

Dass in diesen Fällen der direkten Einwirkung neben der Aetzwirkung auf den Herzmuskel auch eine solche auf die motorischen Herzganglien stattfindet, ist ja höchst wahrscheinlich; welcher Art indess diese letztere Wirkung ist, ob lähmend, ob erregend, muss dahingestellt bleiben, da durch den vorwiegenden Einfluss auf den Herzmuskel jede Nebenwirkung verwischt wird. Auch in diesen Fällen der direkten Applikation einer Chlorallösung auf das Herz tritt der Herzstillstand viel früher ein, als die Narkose; auch hier reagirt das Thier noch längere Zeit nach erloschener Herzaktion lebhaft auf jeden Reiz.

Von einer Einwirkung auf die Herzganglien wird also in den Fällen direkter Applikation auf das Herz nicht abzusehen sein, wenn dieselbe auch hier verwischt ist. Deutlich erhält man diese Einwirkung, wenn man die Chloralhydratlösung so wählt, dass bei der Injektion in die vene momentan diastolischer

Herzstillstand eintritt. Hier schaltet man die Aetzwirkung auf den Herzmuskel aus und erhält die Einwirkung auf die Ganglien allein; ob an eine solche auch in den Fällen zu denken ist, in denen durch subkutane Chloralinjektion der exitus herbeigeführt wurde, oder ob hier vielleicht noch andere Einflüsse mitspielen, darauf will ich, nachdem ich die Versuche an Warmblütern mitgetheilt habe, näher eingehen.

Der ätzende Einfluss auf die Herzmuskulatur eines Frosches (bei Injektion einer 25—50prozentigen Chloralhydratlösung direkt in's Blut) ist ein so bedeutender, dass er sogar die Diastole des stillstehenden Herzens (wenn keine zu lange Zeit seit dem Eintreten des Stillstandes verflossen ist) zu überwinden vermag. Ich habe Herzstillstand in der Diastole durch Aufpinseln einer letalen Quantität Chloral auf die äussere Haut des Frosches bewirkt und unmittelbar nach erfolgtem Herzstillstande 0,2 grm. Chloralhydrat in 40prozentiger Lösung durch eine Lateralvene auf einmal injizirt; es erfolgten einige arythmische und unbehülfliche Contractionen der Herzmuskulatur, denen sich sehr schnell der systolische Herzstillstand anschloss.

Ganz dasselbe sah ich eintreten, wenn der diastolische Herzstillstand durch Aufstreichen einer minimalen Quantität Muscarin auf die äussere Haut des Frosches bewirkt war.

Ich unternahm dann weitere Versuche mit Fröschen, um etwaige Gegenwirkungen zwischen Chloral und Atropin, wie auch zwischen Chloral und Strychnin zu beobachten. Die Versuche mit Chloral und Atropin führte ich folgendermassen aus: Ich bepinselte die äussere Haut eines Frosches mit einem halben Gramm einer Atropinlösung (1,0 : 100,0) und erreichte hiedurch schon eine ziemlich bedeutende Beschleunigung der Herzaktion; darauf behandelte ich diesen Frosch mit einer Chloralhydratlösung (0,03 grm. in 30prozentiger Lösung auf die äussere Haut gepinselt); es erfolgte hier die Verlangsamung der Herzaktion etwas später und nicht so vollständig, als dies bei einem Thiere geschah, welches nur der Wirkung der Chloralhydratlösung ausgesetzt war.

Versuch I.

Ein grosser Frosch erhält $^1/_2$ gr. Atropinlösung auf die äussere Haut aufgepinselt. Die Herzaktion, welche vor der Aufpinselung 72 Schläge pr. Minute gegeben hatte, zeigte am Schlusse der in bestimmten Zeitintervallen vollzogenen Aufpinselung 104 Schläge. Es wird nun im Laufe von 5 Minuten die oben erwähnte Chloralhydratlösung aufgepinselt und es ergeben sich für die Herzaktion folgende Resultate:

5	Minuten	nach dem	Beginn der	Aufpinselung	104 pr. Min.
10	do.	do.	do.	102	do.
15	do.	do.	do.	98	do.
20	do.	do.	do.	92	do.
25	do.	do.	do.	74	do.
30	do.	do.	do.	60	do.
35	do.	do.	do.	62	do.
40	do.	do.	do.	60	do.
45	do.	do.	do.	64	do.

Versuch II

wird in derselben Weise vorgenommen, nur dass die Chloralhydratlösung subkutan injizirt wird. Die Herzaktion giebt nach eingetretener Atropinwirkung 108 Schläge in der Minute.

5	Minuten	nach d.	Inj.	106 pr. Min.
10	do.	do.	106	do.
15	do.	do.	100	do.
20	do.	do.	86	do.
25	do.	do.	70	do.
30	do.	do.	62	do.
35	do.	do.	58	do.
40	do.	do.	60	do.

Es ist dies also immerhin ein Unterschied gegenüber der Chloralhydratwirkung allein.

Bei der Anwendung letaler Dosen von Chloralhydrat (subkutan oder auf die äussere Haut applizirt) erfolgt der Herzstillstand ebenfalls etwas später, als wenn vorher kein Atropin gegeben war. Spritzt man dagegen die oben erwähnte Chloraldosis, welche, ins Blut injizirt, den systolischen Herzstillstand zur Folge gehabt hatte, dem atropinisirten Thiere per venam ein, so erfolgt hier ebenso momentan, wie beim nicht atropinisirten Thiere der systolische Herzstillstand. Diese letzte Thatsache

nun hat Rokitansky*), der dies auch beobachtete, als Beweis dafür angesehen, dass das Chloral nicht als dem Atropin entgegenwirkend (was die Herzwirkung betrifft), anzusehen sei. Wenn man nun auch in der That dem Chloralhydrat eine solche Rolle nicht zutheilen kann, so dürfte doch dieser Beweis nicht stichhaltig sein; ich sollte meinen, dass es bei der directen Einwirkung einer ziemlich konzentrirten Chlorallösung auf Herzmuskel und Herzganglien, die ja vermuthlich nur chemischer Natur ist, völlig gleichgiltig sein dürfte, ob dieses Herz durch Atropin zufällig in seiner Aktion beschleunigt ist, oder nicht. Es kann jedenfalls durch den systolischen Stillstand nach Injection von Chloralhydrat ins Gefässsystem der Entscheid nicht getroffen werden, ob dem Chloral eine Wirkung auf die intrakardialen Herzcentren in antagonistischem Sinne zum Atropin zukomme, oder nicht.

Ich möchte auch die Resultate meiner bezüglich dieses Punktes angestellten Versuche aus später zu erwähnenden Gründen nicht für irgend beweisend halten; vielmehr glaube ich, dass man dem Chloral (was die Herzaktion betrifft) nur eine Einwirkung auf die motorischen Herzganglien zuerkennen darf, und dass man mit dieser Annahme im Stande ist, sämmtliche dem Chloral auf die Herzaktion zukommenden Wirkungen zu erklären.

Die Versuche mit Strychnin und Chloral stellte ich in der Absicht an, etwaige Unterschiede bezüglich dieses Punktes zwischen Chloral und Chloroform zu finden. Ich wandte eine Strychninlösung von 0,5 : 100,0 an und zwar durch Aufpinseln auf die äussere Haut. Man war bei diesem Verfahren vor dem Zuviel sehr bequem gesichert, wenn man in grösseren Zeitintervallen Pinsel für Pinsel auf die Haut auftrug und damit aufhörte, sobald sich die ersten Spuren von Strychninwirkung zeigten. Sowohl Chloroform als Chloral erwiesen sich geeignet, Strychninkrämpfe aufhören zu machen, nur hatte man von Chloroform behufs dieses eine letale Dosis nöthig, während dies bei Chloral nicht der Fall war.

*) Sitzungsber. d. Wiener Academie. 1877.

Wie es nun durch Chloral gelingt, die Strychninkrämpfe sehr schnell zum Weichen zu bringen, so ist es auch möglich durch eine zuvor applizirte Chloraldosis die beim intakten Thiere bereits wirksame Strychnindosis unwirksam zu machen; man muss in diesem Falle die Strychnindosis sehr steigern, um Strychninkrämpfe zu erhalten.

Eines auffallenden Befundes will ich noch erwähnen, der sich bei Anstellung dieser letzten Versuche ergab. Ich injizirte in den Lymphsack eines Frosches eine Quantität Strychnin, wie sie nach den ersten Versuchen hingereicht hatte, Krämpfe hervorzurufen, und unmittelbar darauf eine Quantität Chloralhydrat, die sonst ausreichend gewesen war, die durch jene Strychninmenge erzeugten Krämpfe schnell abzuschwächen; und zwar injizirte ich das Chloralhydrat in den Lymphsack desjenigen Oberschenkels, welcher der Injektionsstelle für das Strychnin entgegengesetzt lag. Es traten nun nach etwa 4 Minuten lebhafte Strychninkrämpfe auf, die sich über die ganze Körpermuskulatur erstreckten mit Ausnahme des Oberschenkels, in dessen Lymphsack Chloralsolution injizirt war. Es handelte sich hier wohl wahrscheinlich um eine lokale Einwirkung des Chloralhydrat auf die peripheren Nervenendigungen, denn es blieben die Krämpfe in dem betreffenden Oberschenkel nicht nur nach Erschütterung der Unterlage, sondern auch nach direkter Berührung des Oberschenkels, ja sogar nach starkem taktilem Reiz völlig aus. Ob diese Wirkung dem Chloral als Aetzmittel, oder als Narkotikum zukommt, konnte um so mehr zweifelhaft erscheinen, als Chloroform und Aether dieselbe Wirkung zeigten. Man möchte demnach eher geneigt sein, den Narkoticis als solchen die Fähigkeit zuzusprechen, periphere Nervenendigungen lokal leitungsunfähig (?) oder anaesthetisch zu machen.

Ich gehe nun zu den Versuchen über, die ich mit Kaninchen unternahm; ich begann hier mit der Injektion in venam und konnte mich hier den Versuchen Claude Bernard's anschliessen,

die derselbe an Hunden gemacht hatte. Er sagt hierüber: Les injections dans les veines présentent un danger; si la dose est un peu forte, et si l'injection est faite rapidement, on tue subitement l'animal; le mort se produit par l'arrêt du coeur, comme si ce muscle était directement atteint par l'arrivée du chloral au contact de la face interne de ses cavités.“ Er kommt mittelst dieser Versuche zu dem Resultat, dass, je weiter vom Herzen entfernt und je allmählicher man die Injektion macht, sie um so gefahrloser ist, und man um so grössere Mengen injiziren kann. Es handelt sich also darum der Chloralsolution möglichst Gelegenheit zur Vermischung mit Blut zu geben, bevor dieselbe das Herz passirt. Ich kann diese Resultate zufolge meiner Versuche nur bestätigen; ich fand, dass 0,5 grm. Chloralhydrat in 50prozentiger Lösung durch die jugularis injizirt in dem Falle gut vertragen wurde, wenn die Injektion in kleinen Zeitintervallen und ruckweise vorgenommen wurde; spritzte man dagegen diese Lösung, die doch sonst noch nicht annähernd letal genannt werden konnte, in einem Zuge ein, so folgte momentan Herzstillstand. Dieser Herzstillstand war ein diastolischer; man konnte somit in diesem Falle von einer Aetzwirkung auf den Herzmuskel selbst absehen, und die lähmende Einwirkung auf die motorischen Herzganglien allein als causa exitus annehmen. Nach diesen Resultaten darf man es für wahrscheinlich halten, dass bei Chloralvergiftung die chemisch veränderte Constitution des Blutes und dessen direkter Einfluss auf die motorischen Herzganglien als vorzüglichste causa exitus anzusehen ist; wenigstens dürfte dies für die Fälle, in denen durch directe Einführung ins Blut der diastolische Stillstand erreicht wird, sicher sein. Für die Fälle, in denen das Chloral entweder sehr allmählich direkt in's Blut oder subkutan oder in abdomen eingeführt ist, möchte ich mich so entscheiden. Steigt man sehr allmählich und in grösseren Zeitintervallen zur letalen Dosis an, gleichgültig, welche Art der Einführung), so würde ich kaum glauben, dass in diesen Fällen ein derartiger Gehalt des Blutes an Chloral erreicht wird, wie er zu einer direkten Einwirkung auf die Herzganglien nöthig

wäre, da bei der langsamen Aufnahme des Chloral in's Blut geringe Theile desselben vielleicht in Chloroform übergeführt sind, andere aus dem Körper bereits ausgeschieden, noch andere im Körper verwendet sind, wenn eine neue Menge Chloral zur Resorption kommt. In diesem Falle würde ich mehr geneigt sein, die stete Herabsetzung des respiratorischen Centrums (die endliche Consequenz der immer tiefer werdenden Narkose) als causa exitus anzunehmen. Anders in den Fällen, in denen eine letale Quantität Chloral dem Organismus auf einmal (durch subkutane Injektion, oder inject. in abdomen) zugeführt wird. Hier gelangt eine beträchtliche Menge Chloral auf einmal in's Blut und dürfte hier der Gehalt desselben an Chloral hinreichend sein, um einen lähmenden Einfluss auf die motorischen Herzganglien ausüben zu können. Es kommt hinzu, dass in diesen Fällen das Stadium der Narkose ein sehr kurzes ist und dass man hier den exitus stets in der Weise eintreten sieht, wie ich später an einigen Versuchen zeigen werde, dass die Herzaktion, ohne sehr wesentliche vorhergehende Verlangsamung stets ganz plötzlich mit einigen kurzen krampfhaften Schlägen zum Stillstande kommt, ohne dass die Athmung vorher auffallend beeinflusst ist (abgesehen von der durch die Narkose bedingten ganz regulären Verlangsamung). Für die Annahme, dass in den Fällen, in denen letale Quantitäten Chloral auf einmal subkutan oder per abdomen injizirt wurden, der exitus durch den lähmenden Einfluss des chloralhaltigen Blutes auf die Herzganglien eintritt, dürfte vielleicht auch noch der Umstand sprechen, dass man auch hier von postmortalen Zuckungen des Herzmuskels nichts wahrnimmt. Auch bei Kaninchen gelang es, durch direktes Einführen von Chloral in's Blut einen Herzstillstand in Systole herbeizuführen; nur gehörte hier eine äusserst konzentrirte Lösung (fast 200prozentig) dazu.

Ich komme nun zu den Versuchen, bei welchen ich Chloral subkutan, oder per abdomen applizirte; ich stellte Parallelversuche zwischen Chloroform und Chloral an, um etwaige Unterschiede in der Wirkung beider zu konstatiren und begann mit kleinen Quantitäten.

Versuch I.

Einem mittelgrossen Kaninchen wird $^1/_2$ gr. Chloralhydrat in 50prozentiger Lösung unter die Haut gespritzt. Vor der Injection zeigt die Respiration eine Frequenz von 42 Athemzügen, die Herzaktion 96 Schläge in der halben Minute.

6	Minuten	nach der	Inj.	Resp.	40	Herz 110	pr. $^1/_2$ Min.
9	do.	do.	do.	40	do.	116	do.
15	do.	do.	do.	38	do.	98	do.
20	do.	do.	do.	36	do.	90	do.
25	do.	do.	do.	32	do.	86	do.
30	do.	do.	do.	30	do.	80	do.

Die Reflexerregbarkeit beginnt 20 Minuten nach der Injection zu sinken; dieselbe erlischt jedoch keineswegs völlig. Auf starken taktilen Reiz erfolgt Reaktion. Zu konstatiren ist die Claude Bernardsche Beobachtung, dass das Thier bei zwei schnell auf einander folgenden Reizen auf den zweiten sehr viel lebhafter reagirt als auf den ersten, so als ob es „durch den ersten Reiz aus dem Schlafe geweckt und erst zum Bewusstsein gekommen wäre."

40 Minuten nach der Inj. Resp. 40 Herz 90 pr. $^1/_2$ Min.

Eine Stunde und 20 Minuten nach der Injection reagirt das Thier wieder vollständig normal. Die nächsten Versuche geben ähnliche Resultate; nur ist die Zeit, welche die Thiere bei gleicher Chloraldosis in der Hypnose zubringen, eine ausserordentlich verschiedene.

Versuch II.

Ein grosses Kaninchen erhält $^1/_2$ gr. Chloralhydrat in 50 prozentiger Lösung subkutan injizirt.

Vor	der	Injection		Resp.	38	Herz 100	pr. $^1/_2$ Min.
6	Min.	nach d.	Inj.	do.	38	do. 112	do.
9	do.	do.		do.	36	do. 114	do.
15	do	do.		do.	36	do. 100	do.
20	do.	do.		do.	34	do. 90	do.
Die Reflexerregbarkeit beginnt erheblich zu sinken.							
25	Min.	nach d.	Inj.	Resp.	34	Herz 86	pr. $^1/_2$ Min
30	do.	do.		do.	36	do. 92	do.
40	do.	do.		do.	36	do. 96	do.

Etwa eine Stunde nach der Injection sind Athmung und Herzthätigkeit zur Norm zurückgekehrt. Das Thier bleibt von da an noch beinahe zwei Stunden schlafend liegen, reagirt jedoch während dieses Zustandes durchaus leicht.

Versuch III

wird unter denselben Bedingungen wie I und II angestellt.

Vor der Injection Resp. 42 Herz 98 pr. ½ Min.
6 Min. nach d. Inj. do 42 do. 112 do.
9 do. do. do. 40 do. 120 do.
15 do. do. do. 36 do. 98 do.
20 do. do. do. 34 do. 90 do.
Die Reflexerregbarkeit beginnt zu sinken.
25 Min. nach d. Inj. Resp. 30 Herz 84 pr. ½ Min.
30 do. do. do. 32 do. 88 do.
Auf starke taktile Reize erfolgt noch Reaction und zwar in der oben beschriebenen Weise.
40 Min. nach d. Inj. Resp. 38 Herz 96 pr. ½ Min.

Nach einer weitern halben Stunde reagirt das Thier bereits wieder ziemlich normal, wenn auch noch etwas schläfrig. Erst drei Stunden nach der Injection ist völlige Norm auch äusserlich wieder hergestellt.

Versuch IV.

Bei diesem Versuch erhält ein grosses Kaninchen dieselbe Quantität Chloralhydrat in abdomen injizirt.

Vor der Injection Resp 46 Herz 102 pr. ½ Min.
6 Min. nach d. Inj. do. 40 do. 118 do.
9 do. do. do. 38 do. 96 do.
15 do. do. do. 38 do. 88 do.
Die Reflexerregbarkeit sinkt bereits jetzt entschieden.
20 Min. nach d. Inj. Resp. 38 Herz 90 pro ½ Min
25 do. do. do. 40 do. 90 do.
30 do. do. do. 40 do. 96 do
40 do. do. do. 40 do. 96 do.

In diesem Falle ist bereits 1¾ Stunden nach der Injection die Norm wieder erreicht.

Fasse ich nun die Resultate dieser vier Versuche zusammen, so ergiebt sich, dass bei verhältnissmässig kleiner Menge

von Chloralhydrat sehr bald nach der Injection eine Art von Aufregungsstadium zu konstatiren ist, welches sich indess nur im Circulationsgebiete abspielt. Dieses Aufregungsstadium macht gleich darauf einer Depression latz, die sich auf Respiration, Circulation und Reflexerregbarkeit erstreckt; für taktile Reize indess bleibt bei kleiner Chloraldosis die Reflexerregbarkeit erhalten. Es kehren alsdann Respiration und Circulation zur Norm zurück; sehr viel später, erst mit dem Aufhören eines ziemlich lange nachdauernden Hypnose-Stadiums ist auch die Reflexerregbarkeit wieder normal.

Wie es scheint, erfolgt die Resorption von abdomen her etwas schneller, als von den subkutanen Lymphräumen aus.

Die nächsten Versuche unternahm ich mit geringen Quantitäten von Chloroform und kam dabei zu folgenden Resultaten. (Ich hatte bei einem Probeversuch gesehen, dass die letale Dosis Chloroform bei langsamer Injection für ein ausgewachsenes Kaninchen 3—4 Prawazsche Spritzen waren und injizirte also, um mit verhältnissmässig kleiner Dosis anzufangen, etwa $^3/_4$ einer Prawazschen Spritze bei den nächsten Versuchen.

Versuch I.

Ein grosses Kaninchen erhält subkutan $^3/_4$ einer Prawazschen Spritze Chloroform.

Vor	der	Injection	Resp.	32	Herz 90	pr.	½ Min.
5 Min	nach	d. Inj.	do.	36	do. 100		do.
10	do.	do.	do.	42	do. 114		do.
15	do.	do.	do.	40	do. 112		do.

Schon seit einigen Minuten lebhafte Erhöhung der Reflexerregbarkeit. Auf Reiz jeder Art erfolgen lebhafte Bewegungen und Schmerzäusserungen.

20	Min.	nach d. Inj.	Resp.	34	Herz	100	pr. ½ Min.
25	do.	do.	do.	28	do.	88	do.
30	do	do.	do.	22	do.	76	do.

Die Reflexerregbarkeit ist jetzt erheblich herabgesetzt. Auf taktile Reize erfolgt gar keine Reaktion; indess ist, wie eine Prüfung des Cornealreflexes ergiebt, die Anaesthesie noch keine vollkommene.

40 Min. nach d. Inj Resp. 22 Herz 78 pr. ½ Min.
50 do. do. do. 30 do. 86 do.
60 do. do. do. 30 do. 88 do.

Etwa 1¼ Stunde nach der Injection ist die Reflexerregbarkeit wieder normal. Von einer Nachwirkung im Sinne des Chlorals (Hypnose-Stadium) ist hier nicht die Rede.

Versuch II

wird in derselben Weise angestellt wie der erste.

Vor der Injection Resp. 36 Herz 92 pr. ½ Min.
5 Min. nach d. Inj. do. 38 do. 104 do.
10 do. do. do. 42 do. 116 do.
15 do. do. do. 38 do. 106 do.

Die Reflexerregbarkeit bedeutend erhöht.

20 Min. nach d. Inj. Resp. 32 Herz 96 pr. ½ Min.
25 do. do. do. 26 do. 82 do.
30 do. do. do. 24 do. 78 do.

Reflexerregbarkeit bedeutend herabgesetzt. Cornealreflex noch vorhanden.

40 Min. nach d. Inj. Resp. 36 Herz 90 pr. ½ Min.
50 do. do. do. 36 do. 90 do.

Eine Stunde und 20 Minuten nach der Injection ist das Verhalten des Thieres wieder völlig normal.

Versuch III.

Ein mittelgrosses Kaninchen erhält dieselbe Quantität Chloroform in abdomen injizirt.

Vor der Injection Resp. 34 Herz 94 pr. ½ Min.
5 Min. nach d. Inj do. 40 do. 112 do.
10 do. do. do. 42 do. 118 do.

Reflexerregbarkeit beträchtlich erhöht.

15 Min. nach d. Inj. Resp. 38 Herz 102 pr. ½ Min.
20 do. do. do. 32 do. 90 do.
25 do. do. do. 24 do. 78 do.

Reflexerregbarkeit sehr bedeutend herabgesetzt; Cornealreflex vorhanden.

30 Min. nach d. Inj. Resp. 28 Herz 84 pr. ½ Min.
40 do. do. do. 28 do. 90 do.
50 do. do. do. 36 do. 92 do.

Wenig über eine Stunde nach der Injektion ist die völlige Rückkehr zur Norm erreicht. Auch hier scheint die Resorption

vom abdomen aus etwas schneller zu erfolgen, als vom subkutanen Lymphraum aus.

Es sind, wie die vorigen Versuche zeigen, ganz erhebliche Unterschiede zwischen der Wirkung kleiner Chloroform- und Chloral-Quantitäten zu konstatiren. Während es nach Chloral zu einem eigentlichen Aufregungsstadium garnicht kommt, haben wir dies nach Chloroform deutlich ausgeprägt. Die Reflexerregbarkeit erlischt nach Chloral für taktile Reize nicht völlig, während nach Chloroform mit Ausnahme des Cornealreflexes jede Reaktion geschwunden ist. Von einer sichtbaren Nachwirkung ist bei Chloroform nicht die Rede, wohl aber bei Chloral. Man könnte einwenden, dass bei diesen Versuchen nicht entsprechende Quantitäten beider Substanzen verwendet seien, und daher eine Ungleichheit der Erscheinungen erklärlich sei, doch wird sich bei den späteren Versuchen zeigen, dass auch nach Aenderung der resp. Dosen diese Differenz der Wirksamkeit sich nicht ausgleicht.

Bei den nächsten Versuchen kamen grosse (jedoch nicht letale) Quantitäten beider Substanzen zur Verwendung und wurden dieselben auf einmal applizirt.

Versuch I.

Ein mittelgrosses Kaninchen erhält 1 gr. Chloraloydrat in 50prozentiger Lösung. (Inject. in abdomen.)

Vor	der	Injection	Resp.	36	Herz	92	pr. $^1/_2$ Min.
5 Min.	nach	d. Inj.	do.	36	do.	94	do.
10	do.	do.	do.	32	do.	80	do.
15	do.	do.	do.	26	do.	74	do.

Die Reflexerregbarkeit ist herabgesetzt; für taktile Reize ist dieselbe noch erhalten; doch ist von einer Hyperästhesie gegen taktile Reize, wie wir sie z. B. in dem Aufregungsstadium nach Chloroform sehen, hier entschieden nicht die Rede, sondern es erhält sich die Empfindlichkeit für Reize dieser Art etwas länger, als gegen andere.

20 Min.	nach	d. Inj.	Resp.	26	Herz	70	pr. $^1/_2$ Min.
25	do.	do.	do.	22	do.	62	do.
30	do.	do.	do.	22	do.	60	do.

Die Reflexerregbarkeit ist soweit gesunken, dass es nur auf wiederholten und sehr stark applizirten taktilen Reiz gelingt, geringe Bewegungen auszulösen. Athmung und Herzaktion bleiben noch etwa eine Stunde lang mit ganz minimalen Schwankungen auf der zuletzt erwähnten Frequenz, um dann langsam wieder anzusteigen.

Das Thier bleibt noch über 3 Stunden in einem schlafähnlichen Zustande, während dessen die Reflexerregbarkeit natürlich noch nicht völlig normal ist.

Die gleichen Resultate geben auch die beiden nächsten Versuche.

Versuch II.

Ein grosses Kaninchen erhält 1 gr. Chloralhydrat in 50prozentiger Lösung.

Vor	der	Injection	Resp.	34	Herz	96	pr. ½ Min.
5	Min. nach	d. Inj.	do.	34	do.	100	do.
10	do.	do.	do.	30	do.	88	do.
15	do.	do.	do.	26	do.	80	do.

Die Reflexerregbarkeit bedeutend gesunken.

20	Min. nach	d. Inj.	Resp.	22	Herz	72	pr. ½ Min.
25	do.	do.	do.	20	do.	68	do.
30	do.	do.	do.	20	do.	68	do.

Auch hier erhält sich Athmung und Herzaktion etwa eine Stunde auf der letzten Höhe, um dann allmählich wieder anzusteigen.

Bis das Thier auch äusserlich völlig zur Norm zurückgekehrt ist, vergehen fast noch vier Stunden.

Versuch III.

Unter denselben Verhältnissen angestellt, wie I und II.

Vor	der	Injection	Resp.	38	Herz	98	pr. ½ Min.
5	Min. nach	d. Inj.	do.	38	do.	102	do.
10	do.	do.	do.	32	do.	94	do.
15	do.	do.	do.	30	do.	86	do.

Reflexerregbarkeit herabgesunken.

20	Min. nach	d. Inj.	Resp.	24	Herz	76	pr. ½ Min.
25	do.	do.	do.	20	do.	72	do.
30	do.	do.	do.	20	do.	70	do.

Die Reflexerregbarkeit ist wieder herabgesetzt, bzw. das Tier war auf wiederholten starken taktilen Reiz wenig

Gemäßreflex ist erhalten. Nach etwa 1 ½ Stunden geringe Atmung und Herzaktion, auf ihre anfängliche Höhe zurück. Es vergehen von der Injektion ab mehr denn 4 Stunden, bis das Tier auch äußerlich völlig zur Norm zurückgekehrt ist.

Die Einführung von 1 ccm Chloroformöl wirkt also beim Kaninchen in der Weise, daß ohne vorangehendes Anfangsstadium ein schlafähnlicher Zustand eintritt, der mit Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, Verlangsamung der Respiration und Circulation verbunden ist, bei dem es jedoch zu völligem Aussetzen dieser nicht kommt. Dieser schlafähnliche Zustand hält auch lange an, nachdem Respiration und Circulation bereits zur Norm zurückgekehrt sind.

Die tiefgehenden Narkosen, die nach kleinen Chloroformdosen sehr bald nach der Injektion auftreten, pflegen schnell und leicht vorüberzugehen, sie sind jedoch entsprechend der hier vorliegenden schnellen Resorption besonders Quantitäten Chloroform in den Organismus sehr schnell zu resorbieren.

Die nächsten Versuche stellte ich mit einer Chloroformmischung an, welche mit der Herstellung einer tiefen Narkose hinreichend zu sein schien, ich verdünnte dieses Zweck mit einer Quantität von 1% Traubenzucker Sprites. Diese Quantität erhält bei dem

Versuch I.

Ein mittelgroßes Kaninchen (zuletzt 2½ Kilo)

Vor der Injektion	Resp. 58	Herz 96 pr. ½ Min.			
3 Min. nach 1 Inj.	do.	58	do.	96	do.
10 do.	do.	do.	40	do. 100	do.
15 do.	do.	do.	48	do. 118	do.

Die Reflexerregbarkeit ist bedeutend erhöht; auf geringe Reize verschiedener Art erfolgen kräftige Schmerzäußerungen.

20 Min. nach 1 Inj.	Resp. 46	Herz 120 pr. ½ Min.			
25 do.	do.	do.	48	do.	96 do.

Die Reflexerregbarkeit ist entschieden herabgesetzt.

30 Min. nach d. Inj. Resp. 32 Herz 80 pr. 1/2 Min.
35 do do. do. 26 do. 72 do.

Die Anaesthesie ist im Uebrigen eine völlige; geringe Spuren von corncalreflex sind noch vorhanden.

40 Min. nach d. Inj. Resp. 22 Herz 70 pr. 1/2 Min.

Der Cornealreflex ist geschwunden.

45 Min. nach d. Inj. Resp. 18 Herz 68 pr. 1/2 Min.
50 do. do. do. 18 do. 70 do.

Nach weiteren 15 Minuten ist die Anaesthesie bereits keine völlige mehr. Auch ist bereits die Zahl der Respirationen und Herzkontraktionen gestiegen Noch vor Ablauf zweier Stunden ist an dem Thier keine Spur des stattgehabten Eingriffes mehr zu konstatiren.

Versuch II.

Ein recht grosses Kaninchen erhält 1 1/3 Prawazsche Spritze Chloroform (inject. in abdomen).

Vor der Injection Resp. 36 Herz 92 pr. 1/2 Min.
5 Min. nach d. Inj. do. 38 do. 98 do.
10 do. do. do. 42 do. 106 do.
15 do. do. do. 46 do. 120 do.

Auch die Reflexerregbarkeit ist entschieden erhöht.

20 Min. nach d. Inj. Resp. 40 Herz 100 pr. 1/2 Min.
25 do. do. do. 36 do. 88 do.
30 do. do. do. 30 do. 72 do.

Reflexerregbarkeit bedeutend herabgesetzt; cornealreflex noch vorhanden.

35 Min. nach d. Inj. Resp. 24 Herz 66 pr. 1/2 Min.
40 do. do. do. 20 do. 66 do.

Cornealreflex ist geschwunden.

60 Minuten nach der Injection ist die Anaesthesie keine völlige mehr. Respiration und Herzkontraktion beginnen an Frequenz zuzunehmen. Etwa zwei Stunden nach der Injection ist das Verhalten des Thieres ein vollkommen normales.

Dieselben Resultate ergiebt auch:

Versuch III.

Ein mittelgrosses Thier erhält $1^1/_3$ Prawazsche Spritze Chloroform (inject. in abdomen).

Vor der Injection	Resp. 36	Herz 92	pr. $^1/_2$ Min.		
5 Min. nach d. Inj.	do. 40	do. 104	do.		
10 do.	do.	do. 48	do. 112	do.	
15 do.	do.	do. 48	do. 110	do.	

Reflexerregbarkeit sehr bedeutend erhöht.

20 Min. nach d. Inj.	Resp. 36	Herz 90	pr. $^1/_2$ Min.		
25 do.	do.	do. 28	do. 78	do.	

Entschiedene Herabsetzung der Reflexerregbarkeit; cornealreflex noch vorhanden.

30 Min. nach d. Inj.	Resp. 22	Herz 70	pr. $^1/_2$ Min.		
35 do.	do.	do. 20	do. 70	do.	

Cornealreflex ist geschwunden.

Etwa 55 Minuten nach der Injektion erwacht die Reflexerregbarkeit wieder. Auch steigt Athmung und Pulsfrequenz wieder zur Norm. Zwei Stunden nach der Injektion scheinbar völlig normales Verhalten des Thieres.

Diese letzten Versuche liefern das bekannte Bild tiefer Chloroformnarkose. Unterscheidend gegen die Wirkungen des Chloralhydrats sind also auch hier: Vollkommenes Erregungsstadium; später völlige Anaesthesie; schliesslich sehr viel frühere Rückkehr zur Norm, als nach Chloral; dagegen nach Chloral eine anfängliche Erregung im Gebiete der Circulation, keine völlige Anaesthesie, namentlich nicht gegen wiederholte taktile Reize, und schliesslich längeres Verweilen des Organismus in einem schlafähnlichen Zustande.

Um weitere Unterschiede, namentlich betreffs des Eintretens des exitus zwischen Chloralhydrat und Chloroform zu konstatiren, machte ich Versuche mit letalen Dosen beider Substanzen; dieselben gab ich in einer ersten Reihe von Versuchen allmählich und in bestimmten Intervallen zur letalen Dosis ansteigend, in einer zweiten Reihe auf einmal.

Versuch I.

Ein recht grosses Kaninchen erhält in Intervallen von 15 Minuten je ½ gr. Chloralhydrat in 50prozentiger Lösung. Die Injectionen werden bis zum Eintreten des exitus fortgesetzt.

Vor der Injection Resp. 40 Herz 96 pr. ½ Min.

I. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 40 Herz 98 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 40 do. 108 do.
15 do. do. do. 42 do. 110 do.

II. Injection.

5 Min. nach d. Inj Resp. 40 Herz 100 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 34 do. 88 do.
15 do. do. do. 34 do. 80 do.

III. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 32 Herz 78 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 30 do. 78 do.

Die Reflexerregbarkeit ist erheblich herabgesetzt; doch reagirt das Thier auf taktile Reize noch ganz gut.

15 Min. nach d. Inj. Resp. 30 Herz 76 pr. ½ Min.

IV. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 30 Herz 76 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 28 do. 74 do.
15 do. do. do. 28 do. 70 do.

Die Reflexerregbarkeit ist noch nicht völlig erloschen; auf sehr starke taktile Reize ist Reaction noch vorhanden; auch ist der cornealreflex noch erhalten.

V. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 25 Herz 68 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 23 do. 64 do.
15 do. do. do. 20 do. 60 do.

Die Herzaktion wird schwächer; die Ausschläge der ins Herz eingeführten Nadel werden winzig.

VI. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 19 Herz 58 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 17 do. 54 do.
15 do. do. do. 17 do. 50 do.

Die Reflexerregbarkeit ist vollständig erloschen; cornea völlig unempfindlich.

VII. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 15 Herz 50 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 13 do. 46 do.
15 do. do. do. 12 do. 44 do.

VIII. Injection.

Zwei Minuten nach dieser Injection steht die Athmung, während das Herz noch fortpulsirt.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 0 Herz 34 pr. ½ Min.
7 do. do. do. 0 do. 15 do.
9 do. do. do. 0 Herzstillstand in diastole.

Versuch II

wird in derselben Weise vorgenommen und giebt ganz ähnliche Resultate.

Vor der Injection Resp. 36 Herz 98 pr. ½ Min.

I. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 36 Herz 98 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 38 do. 110 do.
15 do. do. do. 38 do. 112 do.

II. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 36 Herz 102 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 36 do. 96 do.
15 do. do. do. 34 do. 90 do.

III. Injection.

Die Reflexerregbarkeit ist bereits entschieden herabgesetzt.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 32 Herz 84 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 30 do. 78 do.
15 do. do. do. 28 do. 78 do.

IV. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 28 Herz 74 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 24 do. 72 do.
15 do. do. do. 24 do. 72 do.

Für taktile Reize, aber auch nur für solche, ist die Reflexerregbarkeit noch erhalten.

V. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 23 Herz 68 pr. ½ Min.
10 do. do. do. 23 do. 66 do.
15 do. do. do. 21 do. 58 do.

VI. Injection.

5	Min.	nach d.	Inj.	Resp.	18	Herz	56	pr. ½ Min.
10	do.	do.		do.	16	do.	52	do.
15	do.	do.		do.	16	do.	50	do.

Die Anaesthesie ist eine totale.

VII. Injection.

5	Min.	nach d.	Inj.	Resp.	15	Herz	48	pr. ½ Min.
10	do.	do.		do.	13	do.	44	do.
15	do.	do.		do.	11	do.	40	do.
17	do.	do.		do.	8	do.	32	do.
18	do.	do.		do.	0	do.	28	do.
20	do	do.		do.	0	do.	20	do.
22	do.	do.		do.	0	do.	12	do.
23	do.	do.		do.	0	do.	Herzstillstand in diastole.	

Ein dritter Versuch, den ich ganz in derselben Weise anstellte, hat dieselben Ergebnisse.

Aus diesen Versuchen geht folgendes hervor: Bei allmählicher Einführung von Chloralhydrat in den Organismus und allmählichem Ansteigen zur letalen Dosis tritt zu Anfang eine etwas beschleunigte Herzaktion auf; dann folgt ein ziemlich gleichmässiges Sinken der Respiration, der Herzaktion und der Reflexerregbarkeit. Diese letztere erhält sich für taktile Reize ziemlich lange; (und nur in diesem Sinne kann man von einer Hyperanaesthesie gegen taktile Reize bei der Chloralnarkose sprechen); schliesslich erlischt sie auch für diese Reize; die Anaesthesie ist eine vollkommene. Bald darauf tritt exitus ein und zwar steht die Athmung früher als das Herz. Dieses letztere Moment ist nur, wie ich schon oben erwähnte, ein Beweis dafür, dass in diesen Fällen die direkte Einwirkung des Chlorals auf die motorischen Herzganglien nicht die in den Vordergrund tretende causa exitus ist. Die sonst letal wirkende Quantität Chloralhydrat kann bei dieser Art der Injektion um das Doppelte überschritten werden.

Bei den folgenden Versuchen gab ich Chloroform in derselben Weise in Intervallen von 15 Minuten und kleine Quantitäten bis zum Eintritt des exitus.

Versuch I.

Ein grosses Kaninchen erhält $^1/_2$ Prawazsche Spritze Chloroform injizirt, und wird dies alle 15 Minuten wiederholt.

Vor der Inj. Resp. 32 Herz 92 pr. $^1/_2$ Min.

I. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 32 Herz 90 pr. $^1/_2$ Min.
10 do. do. do. 32 do. 96 do.
15 do. do. do. 30 do. 98 do.

II. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 28 Herz 100 pr. $^1/_2$ Min.
10 do. do. do. 28 do. 98 do.
15 do. do. do. 26 do. 98 do.

III. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 28 Herz 102 pr. $^1/_2$ Min.
10 do. do. do. 34 do. 108 do.
15 do. do. do. 38 do. 116 do.

Die Reflexerregbarkeit ist entschieden gesteigert; auf leichte Reize erfolgen lebhafte und lang andauernde Schmerzäusserungen.

IV. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 42 Herz 120 pr. $^1/_2$ Min.
10 do. do. do. 46 do. 122 do.
15 do. do. do. 44 do. 118 do.

Sehr bedeutende Steigerung der Reflexerregbarkeit. Inzwischen war etwa 3 Minuten lang die Athmung so kolossal beschleunigt und oberflächlich, dass eine Zählung unmöglich wurde.

V. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 42 Herz 106 pr. $^1/_2$ Min.
10 do. do. do. 40 do. 100 do.
15 do. do. do. 38 do. 98 do.

Die Reflexerregbarkeit sinkt schnell.

VI. Injection.

5 Min. nach d. Inj. Resp. 38 Herz 94 pr. $^1/_2$ Min.

Mit Ausnahme des noch vorhandenen cornealreflexes ist jede Reflexerregbarkeit erloschen.

10 Min. nach d. Inj. Resp. 34 Herz 90 pr. $^1/_2$ Min.
15 do. do. do. 34 do. 90 do.

Cornealreflex nicht mehr vorhanden.

VII. Injection.

5	Min.	nach d.	Inj.	Resp.	46	Herz	90	pr. ½ Min.
10	do.	do.	do.	6	do.	60	do.	
11	do.	do.	do.	0	do.	32	do.	
12	do.	do.	do.	0	do.	28	do.	
13	do.	do.	do.	0	do.	0	do.	

Es treten jetzt anstatt der bisher noch recht erheblichen Ausschläge an der Nadel ganz kleine, winzige und sehr schnelle Bewegungen auf, welche, wie die sofort vorgenommene Sektion ergiebt, der Ausdruck postmortaler Muskelzuckungen des Herzens sind und noch etwa 5 Minuten lang andauern.

Versuch II

wird in derselben Weise ausgeführt wie der erste.

Vor der Injection Resp. 34 Herz 96 pr. ½ Min.

I. Injection.

5	Min	nach d.	Inj.	Resp.	36	Herz	98	pr. ½ Min.
10	do.	do.	do.	34	do.	98	do.	
15	do.	do.	do.	34	do.	96	do.	

II. Injection.

5	Min.	nach d	Inj.	Resp.	30	Herz	98	pr. ½ Min.
10	do.	do.	do.	32	do.	100	do.	
15	do.	do.	do.	32	do.	106	do.	

III. Injection.

5	Min.	nach d.	Inj.	Resp.	34	Herz	108	pr. ½ Min.
10	do.	do.	do.	38	do.	116	do.	
15	do.	do.	do.	40	do.	120	do.	

Die Reflexerregbarkeit ist beträchtlich erhöht.

IV. Injection.

5	Min.	nach d.	Inj.	Resp.	38	Herz	116	pr. ½ Min.
10	do.	do.	do.	38	do.	102	do.	
15	do.	do.	do.	40	do.	96	do.	

Die Reflexerregbarkeit sinkt.

V. Injection.

5	Min.	nach d.	Inj.	Resp.	42	Herz	100	pr. ½ Min.
10	do.	do.	do.	40	do.	98	do.	
15	do.	do.	do.	40	do.	92	do.	

Reflexerregbarkeit völlig erloschen; die Anaesthesie ist eine totale.

VI. Injection.

5	Min.	nach d.	Inj.	Resp.	42	Herz	90	pr. $^1/_4$ Min
10	do.	do.		do.	46	do.	86	do.
15	do.	do.		do.	50	do.	88	do.

VII. Injection.

5	Min.	nach d.	Inj.	Resp.	48	Herz	92	pr. $^1/_2$ Min.
6	do.	do.		do.	22	do.	70	do.
7	do.	do.		do.	3	do.	52	do.
8	do.	do		do.	0	do.	38	do.
9	do.	do.		do.	0	do.	22	do.
10	do.	do.		do.	0	do.	0	do.

Auch hier geht die Herzaktion ohne deutlich erkennbaren Stillstand in die postmortalen Muskelzuckungen über.

Noch ein dritter Versuch, den ich unter denselben Verhältnissen anstellte wie die beiden ersten, gab dieselben Resultate, die kurz zusammengefasst folgende sind: Bei langsamer Einführung von Chloroform in den Organismus tritt, nachdem etwa eine Prawazsche Spritze verbraucht ist, ein Stadium der Erregung im Gebiete der Respiration, Circulation und der Reflexerregbarkeit auf; dieses macht, noch bevor letale Quantitäten erreicht sind, einer völligen Anaesthesie Platz. Während nun die Herzaktion auf die Norm und darunter sinkt, bleibt die Athmung eine sehr beschleunigte und geht ganz plötzlich in den Stillstand über, welchem bald darauf auch der Herzstillstand in diastole folgt, zu welchem indess lang andauernde Muskelzuckungen den Uebergang bilden. Der Unterschiede sind doch also auch bei dieser Art der Einführung in den Organismus mehrere zwischen Chloral und Chloroform.

Es restirt nun noch, die Erscheinungen zu konstatiren, die eintreten, wenn man letale Quantitäten beider Substanzen dem Organismus auf einmal zuführt. Es geben diese Versuche, wie mir scheint, die allerdeutlichsten Beweise für die Verschiedenartigkeit der Wirkung.

Versuch I.

Ein mittelgrosses Kaninchen erhält 2 gr. Chloralhydrat in 50prozentiger Lösung ins abdomen injizirt.

Vor der Injection Resp. 35 Herz 90 pr. ½ Min.
4 Min. nach d. Inj. do. 28 do. 106 do.
6 do. do. do. 22 do. 88 do.
8 do. do. do. 13 do. 70 do.

Reflexerregbarkeit erloschen.

9 Minuten nach der Injection Herzstillstand nach einigen ungeschickten und krampfhaften Schlägen; gleich darauf erfolgt auch Stillstand der Athmung.

Versuch II.

Ein kleines Kaninchen erhält 2 gr. Chloralhydrat in 50prozentiger Lösung. (Inject. in abdomen.)

Vor der Injection Resp. 36 Herz 92 pr. ½ Min.
4 Min. nach d. Inj. do. 28 do. 104 do.

Reflexerregbarkeit herabgesetzt.

5 Min. nach d. Inj Resp. 22 Herz 90 pr. ½ Min.
6 do. do. do. 15 do. 80 do.
7 do. do. do. 0 do. 0 do.

Athmung und Herz stehen genau zu derselben Zeit still.

Versuch III.

Ein recht grosses Kaninchen erhält 2 gr. Chloralhydrat in 50prozentiger Lösung. (Inject. in abdomen.)

Vor der Injection Resp. 32 Herz 90 pr. ½ Min
5 Min. nach d. Inj. do. 30 do. 108 do.
7 do. do. do. 26 do. 80 do.

Reflexerregbarkeit entschieden herabgesetzt.

9 Min. nach d. Inj. Resp. 22 Herz 70 pr. ½ Min.
11 do. do. do. 16 do. 66 do.
12 do. do. do. 0 do. 0 do.

Ganz plötzlich Herzstillstand; unmittelbar darauf folgt auch Stillstand der Respiration.

Die Resultate dieser letzten Versuche sind in Kurzem folgende: Wird eine letale Dosis Chloralhydrat auf einmal subkutan oder in abdomen injizirt, so erfolgt zunächst eine Beschleunigung der Herzaktion; gleich darauf eine sehr schnelle Herabsetzung im Gebiete der Reflexerregbarkeit, der Circulation und der Respiration. Der exitus erfolgt hier, zum Unterschiede von den Fällen, in denen man allmählich zur letalen Dosis an-

stieg, in der Weise, dass entweder zuerst Stillstand des Herzens eintritt, und erst dann die Athmung, oder doch wenigstens so, dass sich am Herzen zuerst Erscheinungen zeigen, die auf gleich folgenden exitus hindeuten. Es ist dies der plötzliche Uebergang von einer noch immer ziemlich lebhaften Herzaktion zu ganz kurzen krampfhaften, arythmischen und sehr langsamen Bewegungen.

Ganz anders sind die Erscheinungen, die sich nach Einführung einer letalen Dosis Chloroform (auf einmal injizirt) zu erkennen geben.

Versuch I.

Ein mittelgrosses Kaninchen erhält 3 Prawazsche Spritzen Chloroform. (Inject. in abdomen.)

Vor der Injection Resp. 28 Herz 100 pr. ½ Min.
5 Min. nach d. Inj. do. 40 do. 108 do.

Die Reflexerregbarkeit ist bereits jetzt entschieden erhöht.

10 Min. nach d. Inj. Resp. 80 Herz 106 pr. ½ Min.

Das Aufregungsstadium hat seine höchste Höhe erreicht.

15 Min. nach der Inj. Resp. 70 Herz 90 pr. ½ Min.

Reflexerregbarkeit sinkt schnell.

20 Min nach d. Inj. Resp. 66 Herz 80 pr. ½ Min.

Nur noch cornealreflex erhalten.

25 Min. nach d. Inj. Resp 64 Herz 80 pr. ½ Min.

Totale Anaesthesie.

30 Min. nach d. Inj. Resp. 60 Herz 84 pr. ½ Min.

Die Athemzüge werden ungemein oberflächlich.

35	Min.	nach	d. Inj.	Resp.	50	Herz	80 pr. ½	Min.
37	do.		do.	do.	Stillstand	do.	80	do.
38	do.		do.	do.	0	do.	70	do.
39	do.		do.	do.	0	do	52	do.
40	do.		do.	do.	0	do.	0	do.

Postmortale Muskelzuckungen, die noch etwa 3 Minuten andauern.

Versuch II.

Ein kleines Kaninchen erhält 3 Prawazsche Spritzen Chloroform. (Inject. in abdomen.)

Vor der Injection Resp. 30 Herz 108 pr. ½ Min.
5 Min. nach d. Inj. do. 40 do. 112 do.

Erhöhung der Reflexerregbarkeit bereits vorhanden.

10 Min. nach d. Inj. Resp. 76 Herz 100 pr. ½ Min.
15 do. do. do. 68 do. 88 do.

Reflexerregbarkeit herabgesetzt.

20 Min. nach d. Inj. Resp. 60 Herz 78 pr. ½ Min.
25 do. do. do. 60 do. 80 do.

Totale Anaesthesie.

30 Min. nach d. Inj. Resp. 52 Herz 78 pr. ½ Min.
32 do. do. do. 0 do. 76 do.
33 do. do do. 0 do. 60 do.
34 do. do. do. 0 do. 48 do.
35 do. do. do. 0 do. 0 do.

Postmortale Muskelzuckungen; etwa 20 Minuten nach der Injection stellte sich bei sehr oberflächlichem Athem sehr reichliches Tracheralrasseln ein. Ueber den ganzen Thorax hin hörte man sehr reichliches grossblasiges Rasseln. Der Verdacht auf Lungenödem fand sich bei der Section bestätigt.

Versuch III.

In derselben Weise bei einem mittelgrossen Thiere unternommen.

Vor der Injection Resp. 34 Herz 92 pr. ½ Min.
5 Min. nach d. Inj. do. 46 do. 112 do.

Reflexerregbarkeit lebhaft erhöht.

10 Min. nach d. Inj. Resp. 82 Herz 102 pr. ½ Min.
15 do. do. do. 70 do. 100 do.
20 do. do. do. 60 do. 90 do.
25 do. do. do. 62 do. 78 do.

Totale Anaesthesie. Die Athemzüge sind ungemein kurz und oberflächlich.

30 Min.	nach d.	Inj:	Resp.	60	Herz	78	pr. ½ Min.
35	do.	do.	do.	58	do.	76	do.
36	do.	do.	do.	Stillstand	do.	80	do.
37	do.	do.	do.	0	do.	70	do.
38	do.	do.	do.	0	do.	58	do.
39	do.	do.	do.	0	do	0	do.

Postmortale Zuckungen, die noch einige Minuten fortdauern.

Also auch bei dieser Art der Applikation wesentliche Unterschiede zwischen Chloralhydrat und Chloroform. Abgesehen davon, dass hier der exitus sehr viel später eintritt, als nach Chloralhydrat, (obgleich 3 Prawazsche Spritzen Chloroform gewiss mindestens eine ebenso sicher letal wirkende Dosis sind, als 2 grm. Chloralhydrat) so haben wir hier gleich zu Anfang ein vollkommenes Aufregungsstadium, welches gleich darauf in eine Depression, wenigstens was Reflexerregbarkeit und Circulation betrifft, übergeht. Ganz im Vordergrunde aber steht hier die kolossale Einwirkung auf die Respiration, wovon nach Chloralhydrat absolut nicht die Rede ist; es fehlt hier völlig jenes plötzliche Abbrechen der Herzaktion, was wir dort immer fanden.

Wir sehen also, dass bei jeder Art der Applikation die Wirkung des Chloralhydrats von der des Chloroforms wesentlich verschieden ist, worauf ich am Schlusse der Arbeit noch kurz zurückkomme. Bevor ich aber schliesse, will ich noch kurz einige Versuche erwähnen, die ich auch am Kaninchen mit Chloralhydrat und Atropin unternahm. Ich stellte diese Versuche nicht sowohl in der Meinung an, dass es gelingen würde, für das Chloralhydrat eine Gegenwirkung gegen das Atropin in dem Sinne nachzuweisen, dass, wie das eine lähmend auf die intrakordialen Hemmungszentra wirkt, so das andere erregend auf dasselbe Organ wirken würde, als vielmehr, um nur zu sehen, ob nach vorangegangener Atropinisirung das Chloral irgendwie anders wirken würde, als ohne dasselbe, oder nach vorangegangener Chloralisirung, das Atropin. Beweisend für eine etwaige directe Gegenwirkung des Chloralhydrat gegen Atropin (auf die intrakordialen Hemmungszentra) hätte nur folgender Versuch sein können: Man hätte ein atropinisirtes Thier chlorali-

siren müssen, die vagi durchschneiden und zusehen müssen, ob eine elektrische Reizung der peripheren Vagusendigungen einen Effekt auf die Herzaktion hat, oder nicht. Dieser Versuch war von Herrn Dr. O. Langendorff, der an durchschnittenen vagis chloralisirter Thiere Reizversuche machte, öfters angestellt, hatte aber stets negative Resultate ergeben.

Ich gab einem grossen Kaninchen in zwei Hälften 1 grm. Chloralhydrat in 50 procent. Lösung, und nachdem ich eine entschiedene Verlangsamung der Herzaktion beobachtet hatte, injizirte ich per abdomen zwei Prawazsche Spritzen einer Atropinlösung (1,0 : 100,0), von welcher Quantität ich mich vorher beim intakten Thiere überzeugt hatte, dass sie hinreichend war, eine bedeutende Beschleunigung der Herzaktion hervorzurufen. Es sank in diesem Falle die Pulsfrequenz von 90 pro ½ Minute bis auf 62. Nachdem nun Atropin injizirt war, dauerte es zunächst entschieden eine längere Zeit, als beim intakten Thiere, bis die Atropinwirkung begann, und zweitens war dieselbe lange nicht so bedeutend, als beim nicht chloralisirten Thiere. Denn während dort dieselbe Quantität Atropin in 20 Minuten eine Beschleunigung von 50 per ½ Minute hervorgebracht hatte, kam hier nur eine solche von 28 pr. ½ Minute zu Stande und zwar erst in 30—35 Minuten. Da man nun eine directe Gegenwirkung des Chloral gegen Atropin ausschliessen konnte, so konnte man annehmen, dass durch das Chloralhydrat eine Art Ermüdungszustand der Herzaktion gesetzt war, welche ihrerseits einen Hinderungsgrund für die freie Entfaltung des Atropin abgab. Ich neige um so mehr zu dieser Ansicht, als ich in den besprochenen Versuchen das Chloralhydrat nur allmählich dem Thiere zuführte und man von einer direkten Einwirkung auf die Herzganglien absehen konnte.

Ich lasse es überhaupt dahingestellt, ob die (bei nicht letaler Dosis - und allmählicher Einführung) doch immerhin nur geringe Verlangsamung der Herzaktion eine Folge der Einwirkung des Chloralhydrats auf die motorischen Herzganglien, oder nicht vielmehr nur eine Folge der Ausschaltung des Gehirns

durch die Narkose ist, da Fortnahme des Grosshirns eine Pulsverlangsamung herbeiführt.

Der umgekehrte Versuch (wie nach vorangegangener Atropinisirung das Chloralhydrat auf die Herzaktion wirke) ergab ein völlig negatives Resultat. Führte man nach eingetretener Atropinwirkung das Chloralhydrat dem Organismus allmählich zu, so konnte, bis dasselbe wirksam würde, schon längst in Folge der Atropinwirkung ein Ermüdungszustand des Herzens eingetreten sein (der nach Atropin ja sehr leicht eintritt) der ein etwaiges Resultat verwischen musste. Wurde dagegen eine grössere Quantität Chloralhydrat auf einmal injizirt, so war eine gleiche Unbequemlichkeit durch den drohenden exitus gegeben. Soviel liess sich indess mit Sicherheit konstatiren, dass nach letaler Dosis Chloralhydrat (bei vorherigem Atropinisiren) schon ziemlich lange vor eintretendem exitus eine erhebliche Verlangsamung der Herzaktion zu beobachten war.

Nach Mittheilung dieser Versuchsreihen will ich nun kurz zusammenfassen, welche Daten sich gegen die Liebreich'sche Theorie geltend machen lassen.

Es gehören dahin:

1. die Unsicherheit des chemischen Nachweises von Chloroform bei chloralisirten Thieren;
2. Das Unwirksambleiben des trichlor-essigsauren Natrons;
3. die schnelle Wirksamkeit grosser oder gar letaler Dosen (bei subkutaner Injektion, oder der in abdomen);
4. die grosse Zahl der Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Chloralhydrat einerseits und Chloroform andererseits, welche ich hier noch einmal kurz zusammenfassen will.

   Wir finden nach grossen Dosen Chloroform, gleichviel ob dieselben auf einmal oder allmählich dem Organismus zugeführt sind

a) bei Beginn der Wirkung ein vollständig ausgeprägtes Erregungsstadium später;
b) totale Anaesthesie; schliesslich
c) schnelle Rückkehr zur Norm. Dagegen nach Chloral: kein vollkommenes Erregungsstadium, keine totale Anaesthesie, sehr lange Nachwirkung und langsame Rückkehr zu völliger Norm. Hiezu kommt bei letalen Dosen (Inject. subkut. oder in abd.) bei Chloroform eine entschieden in den Vordergrund tretende Einwirkung auf die Respiration, bei Chloral dagegen auf die Herzaktion.

Danach möchte ich mich betreffs der Liebreichschen Theorie dahin aussprechen: Wenn auch eine Chloroformabspaltung aus dem dem Organismus zugeführten Chloralhydrat als höchst wahrscheinlich zu erachten ist, so darf man auf der andern Seite annehmen, dass entweder so winzige Chloroformmengen abgespalten werden, wie sie völlig unberücksichtigt gelassen werden können, oder aber, dass die Zeit, in welcher grosse Chloraldosen (auch subkutan oder per abdomen injizirt) wirksam werden, eine zu geringe ist, um zur Bildung hinreichend grosser Chloroformmengen zu genügen. Als gravirender Umstand kommt noch hinzu, dass die letalen Dosen beider Substanzen quantitativ ausserordentlich verschieden sind.

Ich würde mich daher mit der Liebreichschen Theorie nur insoweit einverstanden erklären, als dieselbe überhaupt eine Chloroformabspaltung aus Chloralhydrat annimmt; eine hinreichend grosse und wirksame Chloroformbildung dagegen würde ich aus der Summe der oben angeführten Gründe für höchst unwahrscheinlich halten.

Für die Art der Wirksamkeit des Chloralhydrats bei verschieden grossen Mengen und verschiedener Applikation will ich aus früher Gesagtem noch folgendes resumiren. Bei sub-

kutaner Injection (oder inject. in abdomen) kleiner oder allmählich eingeführter grosser Chloraldosen ist eine Separatwirkung auf Herz und Herzaktion nicht zu konstatiren; führt man dagegen grössere Quantitäten Chloral dem Organismus auf einmal zu, so tritt die Einwirkung auf das Herz entschieden in den Vordergrund und bringt Gefahr.

Für die therapeutische Verwendung des Choralhydrats dürfte daraus resultiren, dass man bei allmählicher Einführung von Chloralhydrat und allmählichem Ansteigen zu grossen Quantitäten sich des Mittels ohne Gefahr wird bedienen und die Maximal-Dosis weit überschreiten können; dem therapeutischen Zweck wird man bei dieser Art der Applikation deswegen ganz bequem entsprechen können, weil von einem eigentlichen Aufregungsstadium, wenigstens im Sinne des Chloroforms, hier nicht die Rede ist.

Thesen.

a) Das Wesen und der Grund des *asthma bronchiale* ist nicht in einem Bronchialmuskelkrampfe zu suchen.

b) Die Anwendung des *secale cornutum* während des Entbindungsvorganges erscheint in der grossen Mehrzahl der Fälle unstatthaft.

VITA.

Ich bin am 14. Mai 1852 in Königsberg in Ostpreussen geboren; meine Schulbildung erhielt ich im Collegium Friedericianum zu Königsberg in den Jahren 1861—1870. Alsdann machte ich den Feldzug gegen Frankreich als Einjährig-Freiwilliger mit und bezog Ostern 1871 die Universität Königsberg. Nachdem ich das medicinische Staatsexamen im Februar 1877 beendigt, absolvirte ich den Rest meiner Dienstzeit als Arzt und wurde im December 1877 zum Königl. Assistenzarzt in der Reserve befördert. Im April 1878 wurde mir von der Königl. Regierung die Verwaltung der Kreiswundarztstelle im Kreise Fischhausen übertragen.

Während meiner Studienzeit hörte ich Vorlesungen bei den Herren:

Prof. Benecke, Berthold, Burow, Caspary, Caspary, Graebe, Hildebrand, H. Jacobson, J. Jacobson, Jaffé, Moser, Müller, Naunyn, Neumann, Schoenborn.

Ihnen Allen meinen aufrichtigen Dank.

Herrn Professor Dr. v. Wittich, der mich während meiner Studienzeit in vielfacher Weise mit Rath und That unterstützt hat, spreche ich hiemit meinen ganz besondern und herzlichen Dank aus.